

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS  
CARRERA DE BIOQUÍMICA**



**COMPARACION ENTRE EL METODO DE INTERPOLACION Y EL  
METODO MATEMATICO ESTADISTICO EN LA DETERMINACIÓN DE  
LA CONCENTRACIÓN DE FIBRINOGENO EN JÓVENES DE 18 – 23  
AÑOS QUE FUERON PROCESADOS DURANTE EL PERIODO DE  
AGOSTO – DICIEMBRE DE 2007**

**ELABORADO POR:**

**VANESSA GONZALES LEON**

**ASESOR:**

**DR. ERNESTO ZANZETENEA CASTRO**

**DR. ENRIQUE RODRÍGUEZ QUEVEDO**

**TESINA PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIATURA EN LA CARRERA DE  
BIOQUÍMICA**

**LA PAZ - BOLIVIA**

**2008**

## **AGRADECIMIENTO**

- A Dios por iluminar mi camino día a día y trasmitirme fortaleza, confianza y seguridad.
- A mis padres por el gran apoyo y comprensión hasta la culminación de mi carrera profesional.
- A mis asesores Dr. Ernesto Zanzetenea y Dr. Enrique Rodríguez por su excelente profesionalidad y valioso aporte.

## **DEDICATORIA**

Con el mas sincero amor y gratitud a mis padres y familia por el apoyo, el amor y comprensión debo la culminación de mi carrera.

# INDICE

	Pag.
RESUMEN	1
I. INTRODUCCIÓN	2
II. JUSTIFICACIÓN	4
III. ANTECEDENTES	5
A. Concepto y descripción	5
B. Mecanismos fisiopatológicos	6
b.1 Arteriosclerosis	7
b.2 Neumonía	9
b.3 Fallo hepático fulminante	9
b.4 Diabetes Mellitus	10
C. Reactantes de fase aguda	10
D. Factores que determinan los niveles de fibrinógeno plasmático	12
E. Factores externos que elevan la concentración de fibrinógeno	13
E.1 Reducción del fibrinógeno plasmático: enfoque terapéutico	13
E.2 Medicamentos que disminuyen la concentración de fibrinógeno	14
F. Significado de los resultados anormales	14
G. Causas de aumento de la concentración de fibrinógeno	14
H. Causas de disminución de la concentración de fibrinógeno	15
I. Variables por drogas	15
J. Variables pre analíticas	16
K. Estados patológicos de niveles elevados de fibrinógeno	16
L. Niveles elevados de PCR	17
M. Alteración de la actividad enzimática	18
M. 1 Fostasa alcalina	18
M. 2 Transamina glutámico piruvica	19

M. 3 Transamina glutámico oxalacético	19
N. Método de determinación de la concentración de Fibrinógeno	19
N.1 Método CAMPRELL modificado	19
N.2 Método CAMPRELL modificado	19
N.3 Método de CLAUSS	20
O. Curva de calibración	20
O.1 Curvas de calibración obtenidas mediante series patrones	20
O.2 Adición estándar	21
O.3 Patrones internos	22
P. Método de interpolación	23
Q. Método matemático	23
IV. OBJETIVOS	24
V. HIPOTESIS	25
VI. DISEÑO METODOLÓGICO	25
A. Población en estudio	25
A.1 Criterios de inclusión	25
A.2 Criterios de exclusión	25
B. Métodos de investigación	26
1. Tipo de investigación	26
2. Metodología	26
2.1 Método	26
2.2 Fundamento	26
2.3 Materiales y Reactivos	26
3. Procedimiento	27
3.1 Obtención de la muestra	27
3.2 Preparación del rvo. para plasma de ref.	28
3.3 Realización de la curva de calibración	29
3.4 Procesamiento de las muestras de pacientes	30
3.5 Realización del cálculo de los resultados	31

	3.6 Método de interpolación	31
	3.7 Método matemático	31
	3.8 Análisis estadístico	31
VII.	RESULTADO	32
VIII.	DISCUSIONES	44
IX.	CONCLUSIONES	46
X.	BIBLIOGRAFÍA	47

## RESUMEN

El fibrinógeno es una proteína de fase aguda con gran significación clínica, con este propósito se procedió a obtener plasma de 100 pacientes jóvenes divididos en dos grupos: 58 del sexo masculino y 42 del sexo femenino. Se les hizo pruebas de función hepática, como ser: Fosfatasa alcalina, Transaminasa glutámico piruvica, Transaminasa glutámico oxalacetica.

El presente trabajo fue realizado en un laboratorio particular situado en la ciudad de La Paz, tuvo la finalidad de determinar la concentración de fibrinógeno, y proponer dicha prueba como alternativa específica para la confirmación de estados agudos de enfermedad. Se tomo como población de estudio a postulantes a la academia de policías con edades entre 18 y 23 años.

Se propuso como alternativa en la determinación de resultados de la concentración de fibrinógeno dos métodos: el método por interpolación bajo la representación de una curva de calibración, y el método matemático bajo la representación de la ecuación de la recta hallada mediante regresión lineal.

Los resultados fueron sometidos a estudios estadísticos para determinar el grado de frecuencia de los valores de concentración de fibrinógeno ya que existen factores de variabilidad, dando como resultado que el método mas preciso y eficaz es el matemático.

## I. INTRODUCCIÓN.

Las infecciones, las lesiones tisulares causadas por agentes físicos o químicos, los tumores malignos y, en líneas generales, todos aquellos procesos que provocan reacciones inflamatorias, estimulan la producción de un conjunto heterogéneo de moléculas que han sido denominadas proteínas de fase aguda.

La síntesis de estas proteínas se eleva significativamente cuando los hepatocitos son estimulados por varias citocinas sintetizadas en el curso de la respuesta específica del sistema inmunitario.

Las principales proteínas de fase aguda son:

Fibrinógeno, alfa - 2 -macroglobulina, alfa - 1 - inhibidor de proteasas, alfa - 1 - antiqumotripsina, inhibidor de la cisteina proteasa, ceruloplasmina, hemopexina, proteína C reactiva , Haptoglobina, Proteína A amiloide serica, alfa - 1 - glucoproteina ácida, Proteína que se une a la manosa

La respuesta de fase aguda es sistémica ya que en ella participan diferentes órganos y sus productos se reparten por todo el cuerpo. Las actividades biológicas de las proteínas de fase aguda tienen como finalidad conservar la integridad de los tejidos, limitando el daño tisular que causan las reacciones defensivas, específicas e inespecíficas. De este modo, la respuesta de fase aguda ayuda a mantener la homeostasis corporal. Las actividades biológicas de las proteínas de fase aguda se desarrollan de una manera inespecífica.<sup>1</sup>

El fibrinógeno es una proteína plasmática de alto peso molecular 450000 Kda químicamente es una globina, tiene forma de baston procede del hígado y/o del sistema reticuloendotelial.

---

<sup>1</sup> [www.mercksource.com/pp/us/cns](http://www.mercksource.com/pp/us/cns)



El fibrinógeno circula como un dímero que consiste en un par de tres cadenas de polipéptidos llamados alfa, beta y gamma siendo la concentración normal de 195 – 365 mg/dl. La velocidad de síntesis puede aumentar de 10 - 20 veces en enfermedades inflamatoria aguda, la media vida del fibrinógeno es de 77 a 108 hrs ( tiempo necesario para que la cantidad de dicho elemento o agente xenobiotico presente en el cuerpo o en el plasma sanguineo se degrade a un 50%).<sup>2</sup>

La molécula es aproximadamente veinte veces mas larga que ancha y pertenece al grupo queratomiosimico de las proteínas fibrilares y es soluble en solución salina.

Algunas de las proteínas de fase aguda, por ejemplo el fibrinógeno y la proteína C reactiva , aumentan su concentración en el suero hasta mil veces más durante las infecciones y actúan como mecanismos defensivos inespecíficos porque pueden unirse a la membrana de algunas bacterias y activar el sistema complemento a través de la vía clásica, con la consiguiente formación de C3b que actúa como una opsonina y facilita la fagocitosis de los microorganismos.<sup>3</sup>

---

<sup>2</sup> [www.laboratoriouramos.com.mx/analisis.phtml](http://www.laboratoriouramos.com.mx/analisis.phtml)

<sup>3</sup> [www.raascorp.com/español/biologicas.html](http://www.raascorp.com/español/biologicas.html)

## **II. JUSTIFICACIÓN.**

Todo reactivo adquirido comercialmente provee valor de referencia de origen ( donde fue fabricado el reactivo ), por tanto en el kit comercial de la determinación de la concentración de fibrinógeno es importante que contenga los rangos de referencia del mismo de manera que se pueda comparar con los nuevos valores de las muestras a procesar de forma practica y experimental.

Lo que se quiere dar a conocer con el presente trabajo de investigación es determinar la concentración de fibrinógeno en jóvenes de 18 a 23 años de edad con el objetivo de realizar una comparación de resultados entre dos métodos: método matemático y método por interpolación con el fin de identificar cual de ellos es el mas preciso y eficaz en dicha determinación.

Las determinaciones realizadas fueron: GOT, GPT y Fosfatasa Alcalina con el fin de evaluar la función hepática, relacionando de esta manera los valores obtenidos de fibrinógeno con los mismos debiendo ser directamente proporcional a la concentración de fibrinógeno con las determinaciones citadas.

Es también importante implementar esta prueba como indicador de procesos agudos de tipo inflamatorio.

En nuestro medio son pocos los laboratorios que hacen esta determinación por lo que se hace aun más necesaria su aplicación.

### III. ANTECEDENTES.

#### A. Concepto y descripción

Los reactantes de fase aguda son un grupo heterogéneo de proteínas que se sintetizan en el hígado y cuya cantidad en la circulación aumenta rápidamente en presencia de inflamación y de necrosis tisular.<sup>4</sup>

Las proteínas plasmáticas, cuya tasa de síntesis hepática se modifica significativamente en esas situaciones, se denomina de fase aguda. La concentración plasmática de estas proteínas puede disminuir en cuyo caso se las denomina proteínas de fase aguda negativas; dentro de este grupo se menciona a prealbumina, transferrina, albúmina.<sup>5</sup>

También la concentración de estas proteínas puede aumentar en cuyo caso se las denomina proteínas de fase aguda positivas; dentro de este grupo se menciona a la proteína C reactiva (PCR), amiloide A serico, alfa - 1 -glicoproteína ácida, haptoglobina, y fibrinógeno.

También se incluyen las proteínas de la coagulación, protrombina; proteínas transportadoras, como haptoglobina, y ceruloplasmina; componentes del complemento, como C3 y C4; inhibidores de proteasas; y proteínas diversas como albúmina, fibronectina.<sup>6</sup>

El fibrinógeno es una molécula trinodular alargada con dos mitades idénticas cada mitad se compone de tres pares de cadenas A alfa, B beta, y gamma unidas por tres puentes disulfuro, uno entre las cadenas alfa y dos entre las cadenas gamma. Los prefijos A y B de las cadenas alfa y beta designan a fibrinopeptidos, a los que se les

---

<sup>4</sup> GILBERT ANGEL, Interpretación Clínica de Laboratorio. Primera Edición (Páginas 523-525)

<sup>5</sup> [www.oct.gov.ue/proyectos/proyecto.asp](http://www.oct.gov.ue/proyectos/proyecto.asp)

<sup>6</sup> [pcs.adan.com/ency/article](http://pcs.adan.com/ency/article)

separa de la molécula por la trombina para formar fibrina. Por tanto esta molécula contiene las 3 cadenas alfa, beta, gamma.

Las pruebas más frecuentemente utilizadas en clínica son la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR).

La VSG toma solo una hora para efectuarse y es simple técnicamente, mientras que la determinación de PCR y FIBRINÓGENO tienen mayor complejidad técnica. La VSG puede resultar elevada aun en ausencia de patología, puede aumentar con la edad, la presencia de anemia y en general en la mujer es mas elevada que en el varón.<sup>7</sup>

Los niveles de PCR y FIBRINOGENO reflejan los cambios en la actividad inflamatoria de manera más rápida que la VSG, por lo que probablemente la PCR Y FIBRINÓGENO son buenos marcadores para evaluar fases tempranas de inflamación en estado agudo de enfermedad.

## **B. Mecanismos fisiopatológicos.**

El fibrinógeno se sintetiza fundamentalmente en el hígado; está regido por mecanismos de contrarregulación a través de los productos de degradación de la fibrina y estimulado principalmente por citoquinas liberadas por los macrófagos activados o por las células endoteliales dañadas. La molécula de fibrinógeno esta contenida en la fracción Cohn Y del plasma y se separa de la fracción VII mediante la bentonita a partir del plasma descalcificado.<sup>8</sup>

Al mezclarla con la trombina se separan dos péptidos quedando un monómero de fibrina con la subsiguiente despolimerización continua en el flujo sanguíneo.

---

<sup>7</sup> CARRILLO FARGA, JOAQUIN. Casos Clínicos. Primera Edición (Paginas 122- 123)

<sup>8</sup> [www.fdx.cesca.es/tesis\\_ub/avdilable/tdx](http://www.fdx.cesca.es/tesis_ub/avdilable/tdx)

El fibrinógeno es una fracción de la globulina que se encuentra en el plasma (suero defibrinado), interviene activamente en la coagulación formando fibrina por acción de la trombina. Si el fibrinógeno se polimeriza por medio de la heparina, no se forma trombina y la sangre se hace incoagulable.

El fibrinógeno esta aumentado en los estados inflamatorios y en las disproteinemias tales como el mieloma múltiple , la nefrosis y en el embarazo, el fibrinógeno también se asocia con la velocidad de sedimentación elevada en las que están alteradas las globulinas alfa y beta existiendo así un descenso de la albúmina.

### **b.1. Arteriosclerosis**

La elevación del fibrinógeno plasmático está asociada a enfermedad vascular y en relación íntima con el proceso arteriosclerótico, ya sea como agente causal o como marcador de la enfermedad.

La elevación del fibrinógeno plasmático está claramente asociada a enfermedad vascular cerebral, cardíaca y periférica. Sin embargo en el momento actual no está plenamente determinado si el aumento de fibrinógeno es un marcador de enfermedad arteriosclerótica.

Se relaciona con la aterogénesis, trombogénesis y trombosis a través de cuatro mecanismos fisiopatogénicos principales: hemorreológico, cofactor en la agregación plaquetaria, como factor de la coagulación y por acción directa sobre la pared del vaso. El fibrinógeno es el mayor responsable de la viscosidad plasmática y provoca la agregación eritrocitaria de forma reversible. Por tanto está implicado en la viscosidad sanguínea total, en estrecha relación con el flujo cerebral.<sup>9</sup>

---

<sup>9</sup> MORRISSON TRESELER , KATHLEEN. Laboratorio Clínico y Pruebas de Diagnostico . Segunda Edición. (Paginas 283- 285).

Tanto la viscosidad sanguínea como la agregación eritrocitaria desempeñarían un papel fundamental en la microcirculación cerebral y en la zona de penumbra isquémica. Por otro lado, la viscosidad plasmática, el fibrinógeno y los productos de degradación de la fibrina están elevados en los pacientes con fibrilación auricular; las anomalías en el flujo sanguíneo intracardíaco secundarias a la fibrilación auricular contribuirían a un estado protrombótico o hipercoagulable, aumentando el riesgo de tromboembolismo en estos pacientes.

El fibrinógeno es un cofactor esencial para la agregación plaquetaria, a través de los receptores del fibrinógeno, actuando como una molécula puente entre las plaquetas. También tiene un papel fundamental en la fase final de la coagulación determinando la cantidad de fibrina formada una vez que la coagulación ha sido activada.<sup>10</sup>

La elevación de fibrinógeno plasmático está ligada a la arteriosclerosis carotídea y coronaria en los primeros estadios; parece tener un rol directo en la aterogénesis tanto en la placa en formación como en su progresión. Se ha demostrado depósitos de fibrinógeno y de fibrina en la íntima del vaso en lesiones arterioscleróticas iniciales y avanzadas; la fibrina vascular facilita la retención por la íntima de las lipoproteínas aterogénicas, y sus productos de degradación pueden estimular la proliferación y la migración celular. Sin embargo, el fibrinógeno es una proteína reactante de fase aguda, por tanto su elevación puede reflejar un proceso inflamatorio subyacente.

Se ha propuesto la arteriosclerosis como proceso inflamatorio crónico, por tanto la elevación del fibrinógeno, sería un marcador y no un agente causal de la enfermedad; no obstante, hay evidencia de participación activa de los mecanismos inflamatorios en la aterogénesis y en vaso dañado.<sup>11</sup>

En el embarazo se producen alteraciones del mecanismo hemostático que determinan condiciones particulares, las cuales propician la activación de este

---

<sup>10</sup> SANS SABRAFEN. Hematológica Clínica. Segunda Edición (Paginas 928-930)

<sup>11</sup> [www.marylandhiv.com/dwp](http://www.marylandhiv.com/dwp).

sistema biológico ante estímulos que en otra situación serían adecuadamente controlados por el organismo. Se ha comprobado que en el embarazo existe un estado de hipercoagulabilidad, por lo que se ha incluido en el grupo de las llamadas trombofilias adquiridas. En la tendencia trombótica del embarazo intervienen decisivamente elementos esenciales del mecanismo hemostático, el sistema de la coagulación, las plaquetas y el mecanismo fibrinolítico. Durante la gestación, se ha observado un aumento progresivo del fibrinógeno siendo raro encontrar niveles de fibrinógeno menores de 200 mg/dl.<sup>12</sup>

### **b.2. Neumonía**

La neumonía es una infección o una inflamación grave de los pulmones. Los sacos de aire de los pulmones se llenan de pus y de otro líquido dificultando que el oxígeno llegue a la sangre. Si no hay suficiente oxígeno en la sangre, las células del cuerpo no pueden funcionar bien. Debido a eso y a la diseminación de la infección por el cuerpo, la neumonía puede causar la muerte y ocasionar trastornos en la concentración de fibrinógeno que se halla también aumentada.<sup>13</sup>

### **b.3. Fallo hepático fulminante**

El fallo hepático fulminante (FHF) es un proceso grave, con afectación multisistémica y elevada mortalidad. Se define como la aparición de encefalopatía hepática y otras manifestaciones relacionadas con el daño grave de la función hepática, como ictericia, coagulopatía y reducción del tamaño del hígado, en un paciente sin historia previa de hepatopatía; este último requisito tiene excepciones, aunque la cirrosis esté establecida, y una reactivación de la hepatitis B puede presentarse de forma similar al FHF. Por ello, en las situaciones en que las fases aguda y crónica se deben al mismo proceso, sólo deben excluirse aquellos casos con historia previa de hepatopatía sintomática. En estos casos disminuye la síntesis hepática de los

---

<sup>12</sup> [www.bvs.sid.cu/revistas/hih/vol16\\_2\\_00/hih02200.htm-32k](http://www.bvs.sid.cu/revistas/hih/vol16_2_00/hih02200.htm-32k)

<sup>13</sup> [www.scielo.cl/scielo.php?pid=SO301-32k](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=SO301-32k)

factores I (fibrinógeno), II (protrombina), VII (proconvertina), IX (antihemofílico B), X (Stuart power) y V (acelerina), con prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo parcial de tromboplastina. Estos trastornos favorecen el sangrado en diversas localizaciones, siendo la más frecuente el tracto digestivo superior (lesiones agudas de la mucosa gástrica).<sup>14</sup>

#### **b.4. Diabetes mellitus**

La obesidad acompaña con frecuencia a la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) y a los trastornos del metabolismo lipídico, los cuales son ampliamente conocidos como factores de riesgo de la aterosclerosis en este proceso también parecen estar involucrados algunos factores hemostáticos como el fibrinógeno elevado y la fibrinólisis disminuida.

Se ha observado una relación independiente entre fibrinógeno e insulina en personas no diabéticas, así como un aumento del nivel de esta proteína cuando el individuo desarrolla una diabetes por lo que puede establecerse una asociación entre el aumento de fibrinógeno y el riesgo de complicaciones macrovasculares.<sup>15</sup>

#### **C. Reactantes de fase aguda**

La inflamación es un fenómeno complejo en el que se han descrito una gran cantidad de alteraciones sistémicas asociadas, estos cambios pueden observarse tanto en la inflamación aguda como en la crónica, se los conoce en general, como respuesta inflamatoria de fase aguda.

Entre los cambios de la fase aguda, los más destacados son la elevación de las concentraciones de las proteínas séricas denominadas "reactantes de fase aguda", estas son sintetizadas en los hepatocitos en respuesta al estímulo producido por citoquinas como la ( IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , etc ). Aunque la función de los

---

<sup>14</sup> [www.msd.com.mx/content/biblioteca/cf](http://www.msd.com.mx/content/biblioteca/cf)

<sup>15</sup> [new.uisa.edu.mx/public\\_html/academica/medicina/diabetes/diabetes.html](http://new.uisa.edu.mx/public_html/academica/medicina/diabetes/diabetes.html)



reactantes de fase aguda no está completamente aclarada, se sabe que algunos tienen efectos proinflamatorios, mientras que otros inhiben este proceso.

El primer reactante de fase aguda que se valoró como marcador de riesgo cardiovascular fue el fibrinógeno. Se han publicado múltiples estudios epidemiológicos en los que se relaciona la aparición de eventos cardiovasculares con valores elevados de fibrinógeno, y este ha sido propuesto como un factor de riesgo independiente para la enfermedad arterial coronaria.<sup>16</sup>

Se ha observado que, los niveles de fibrinógeno se correlacionan con la severidad de la enfermedad cardiovascular y con el riesgo de progresión de una forma estable de enfermedad coronaria hacia el desarrollo de angina inestable o infarto de miocardio; así como con el riesgo de recurrencia de eventos cardiovasculares.

En la misma línea los pacientes con angina inestable que tenían más altos niveles de fibrinógeno en el momento de la admisión presentaban un mayor riesgo de muerte o infarto de miocardio en el seguimiento a largo plazo

La proteína C reactiva (PCR) es otro de los reactantes de fase aguda que actualmente está despertando mayor interés entre los investigadores. Aunque no se conoce con detalle el papel que esta molécula desempeña en el proceso inflamatorio, se sabe que es capaz de activar la vía clásica del complemento, reconocer a patógenos externos, inhibir la adhesión de los leucocitos a la pared endotelial y la generación de superóxidos por los neutrófilos, al mismo tiempo que estimula la síntesis de citoquinas inflamatorias y factor tisular. Recientemente, varios estudios prospectivos bien diseñados han demostrado una asociación entre los niveles altos de PCR y el aumento de la incidencia de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular; es más, esta proteína ha sido propuesta como factor pronóstico independiente en pacientes con cardiopatía isquémica (síndromes coronarios agudos y angina estable) y en pacientes con arteriopatía periférica.<sup>17</sup>

---

<sup>16</sup> [personal.iddeo.es/ret003ym/protein.htm](http://personal.iddeo.es/ret003ym/protein.htm)

<sup>17</sup> [www.avera.org/adan/esp\\_ency/article/res](http://www.avera.org/adan/esp_ency/article/res)

Existen varios estudios recientes que ponen de manifiesto la relación entre la PCR y el riesgo cardiovascular. Los niveles de PCR eran más elevados entre aquellos pacientes que presentaban eventos cardiovasculares en la evolución (infarto de miocardio, mortalidad de causa cardiovascular o accidente cerebrovascular agudo) que entre los que no presentaron eventos, además observaron que la asociación entre la aspirina y el riesgo de un primer infarto de miocardio estaba directamente relacionada con las concentraciones de PCR.

En un estudio se evaluó la relación entre PCR y la angina estable, donde los pacientes que desarrollaron eventos tenían unos niveles de PCR más elevados que los controles, y además el riesgo de presentar un evento cardiovascular durante el seguimiento era dos veces superior entre aquellos pacientes que presentaban los más altos niveles de PCR. El principal problema que surge de estos estudios es que los puntos de corte utilizados como valor de referencia para PCR, varían en cada estudio y es difícil saber con exactitud cuál es el nivel de PCR que identifica a los pacientes con alto riesgo respecto a los que tienen riesgo moderado.<sup>18</sup>

En conclusión, se puede afirmar que la importancia de los procesos inflamatorios en el desencadenamiento de eventos coronarios agudos ha sido confirmada mediante la demostración, en varios estudios, de la existencia de una relación entre los altos niveles de PCR, fibrinógeno, velocidad de sedimentación eritrocitaria y el peor pronóstico en pacientes con angina inestable.

#### **D) Factores que determinan los niveles del fibrinógeno plasmático**

Tanto factores ambientales como genéticos pueden condicionar las cifras de fibrinógeno. Una proporción del fibrinógeno plasmático, estimada por algunos hasta del 50%, está determinada genéticamente. Los datos disponibles actualmente

---

<sup>18</sup> BERNARD. J. LEVY. Manual de Hematología. Tercera Edición (Páginas 284-286, 309-310).

parecen indicar que la determinación genética del fibrinógeno contribuye al perfil de riesgo para la enfermedad aterotrombótica; sin embargo es difícil identificar la magnitud de esta contribución, debido a las complejas interacciones que pueden producirse entre factores genéticos y ambientales.<sup>19</sup>

## **E. Factores externos que elevan la concentración de fibrinógeno**

Entre los factores externos que elevan las cifras de fibrinógeno tenemos: al tabaco que es el mayor determinante de su aumento en personas sanas; provoca un incremento reversible que desaparece al abandonar el hábito tabáquico.

Una hipótesis atractiva es que el tabaco es un factor de riesgo vascular a través del aumento del fibrinógeno, ya sea por daño endotelial o por respuesta inflamatoria crónica a través de infecciones de repetición.

### **E.1. Reducción del fibrinógeno plasmático: enfoque terapéutico**

Si se acepta la hipótesis de que la elevación de fibrinógeno plasmático está ligada a la aterogénesis y sus complicaciones tromboembólicas, los niveles bajos de fibrinógeno retardarían el proceso arteriosclerótico y reducirían los episodios isquémicos.<sup>20</sup>

No se dispone en la actualidad de estudios concluyentes que avalen esta hipótesis y todavía no hay ninguna droga oral que disminuya eficazmente y sin riesgo los niveles elevados de fibrinógeno.

La modificación del estilo de vida, como abandonar el hábito tabáquico, reducir peso y hacer ejercicio puede disminuir las tasas de fibrinógeno plasmático, principalmente renunciar al tabaco.

---

<sup>19</sup> [www.umm.edu/dwp/015852](http://www.umm.edu/dwp/015852)

<sup>20</sup> [www.avera.org/adan/esp\\_ency/article/res](http://www.avera.org/adan/esp_ency/article/res)

## **E.2. Medicamentos que disminuye la concentración de fibrinógeno**

Un grupo heterogéneo de medicamentos disminuyen el fibrinógeno plasmático, los resultados de los ensayos con estos fármacos son de difícil interpretación, ya que se usan para tratamiento específico de otras enfermedades.<sup>21</sup>

Destacan los fibratos que, además de su acción hipolipemiente, provocan una reducción apreciable del fibrinógeno, hasta del 40% con el bezafibrato; actúan probablemente por inhibición directa de la síntesis hepática del fibrinógeno y por interacción con la apolipoproteína A. También la ticlopidina, además de su acción antiagregante plaquetaria, reduce el fibrinógeno plasmático.<sup>22</sup>

## **F. Significado de los resultados anormales**

- Insuficiencia en la producción de fibrinógeno (adquirida o congénita)
- Uso excesivo de fibrinógeno
- Descomposición anormal del fibrinógeno (primaria o secundaria)
- Hemorragia con transfusión de sangre deficiente en fibrinógeno
- Presencia de estado agudo de enfermedad.<sup>24</sup>

## **G. Causas de aumento de la concentración de fibrinógeno**

Infecciones agudas (excepto fiebre tifoidea), infarto agudo de miocardio y periodo posthemorrágico, embarazo, arteriosclerosis carotídea y coronaria, neumonía, cáncer de estómago, de mama o de riñón, diabetes.<sup>25</sup>

---

<sup>21</sup> ERGUETA COLLAO, JORGE. Técnicas de Laboratorio Clínico. 3º Edición. (Paginas 161-162).

<sup>22</sup> [www.hemagen.com.br/pfagud](http://www.hemagen.com.br/pfagud)

<sup>24</sup> [www.hemagen.com.br/pfagud](http://www.hemagen.com.br/pfagud)

<sup>25</sup> [www.marylandhiv.com/dwp](http://www.marylandhiv.com/dwp).

Cuando encontramos la concentración de fibrinógeno elevados como en casos de: neumonía, cáncer de estómago, mama o riñón, en infarto agudo de miocardio, arteriosclerosis carotidéa, diabetes y enfermedades de tipo inflamatorio. También se puede ver niveles elevados de fibrinógeno durante el embarazo, pero este último es fisiológico y reversible, mientras que lo mencionado anteriormente puede llegar a ser mortal para la salud del paciente si este no es controlado a tiempo mediante tratamiento terapéutico.

#### **H. Causas de disminución de la concentración de fibrinógeno**

Insuficiencia hepática grave, fibrinolisis en el momento del parto porque origina muerte por hemorragia, coagulación intravascular diseminada, formación anormal de fibrina, desórdenes de la médula ósea, enfermedad hepática, cáncer de próstata, páncreas o pulmón.<sup>26</sup>

Es decir cuando encontramos la concentración de fibrinógeno disminuidos como en casos de: fibrinolisis, coagulación intravascular diseminados, formación anormal de fibrina, hipofibrinogenencia, afibrinogenencia, desfibrinogenencia, desórdenes de la médula ósea, cáncer de próstata o pulmón y en otras circunstancias en enfermedades hepáticas, nos indica que existe alteraciones anatómo – fisiológicas que debe ser rápidamente tratadas.

#### **I. Variables por drogas.**

Aumentado: Estrógenos, anticonceptivos orales, xantinas.

Disminuido: Por esteroides anabólicos, danazol, estrógenos conjugados, estreptokinasas, testosterona, ácido valproico.

---

<sup>26</sup> FISCHBACH TALASKA, FRACES, Manual de Pruebas. Quinta Edición (Paginas 110-112, 147-149, 119,129)

## **J. Variables preanalíticas.**

Aumentado: Inflamación, menopausia, menstruación, embarazo, obesidad, cirugía cardíaca.

## **K. Estados patológicos de niveles elevados de fibrinógeno**

El nivel elevado de fibrinógeno constituye un factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares. Los niveles de fibrinógeno son mayores en mujeres y en individuos con otros factores de riesgo para la aterogénesis tales como hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, obesidad, hematocrito elevado y dislipidemia.

La cantidad de fibrinógeno depositado y el tamaño del trombo están directamente relacionados con el nivel de fibrinógeno en plasma. De acuerdo con estudios epidemiológicos prospectivos, el riesgo de presentar un evento cardiovascular es de 1,8 a 4,1 veces mayor en individuos con niveles de fibrinógeno alto.<sup>27</sup>

El polimorfismo en el locus del beta-fibrinógeno está asociado con la concentración plasmática de fibrinógeno y la coronariopatía. Se ha propuesto que el genotipo T/T 148 promotor del beta-fibrinógeno sea un factor de riesgo para la aterosclerosis carotídea en los individuos de mediana edad y mayores.

La afibrinogenemia se asocia con hemorragias intracerebrales, así como sangrado del cordón umbilical, y sangrado gastrointestinal. Se hereda en forma autosómica recesiva.

En la disfibrinogenemia, la molécula de fibrinógeno es anormal y lleva a la formación de un trombo anormal resistente a la fibrinólisis.

---

<sup>27</sup> FISHER, ALFREDO. Laboratorio. Sexta Edición. (Paginas 249-250)

## **L. Niveles elevados de PCR**

Recientemente, varios estudios prospectivos bien diseñados han demostrado una asociación entre los niveles altos de PCR y el aumento de la incidencia de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular; es más, esta proteína ha sido propuesta como factor pronóstico independiente en pacientes con cardiopatía isquémica (síndromes coronarios agudos y angina estable) y en pacientes con arteriopatía periférica.

En el síndrome coronario agudo el grupo de Liuzzo y col. observó que los pacientes con angina inestable tenían valores de PCR significativamente más altos aquellos con angina estable, y es más, aquellos pacientes con angina inestables y valores elevados de PCR presentaban más episodios isquémicos y más riesgo de muerte intrahospitalaria. Hallazgos similares a los de PCR y el fibrinógeno han sido reportados con respecto a la proteína sérica amiloide A.<sup>28</sup>

En conclusión, se puede afirmar que la importancia de los procesos inflamatorios en el desencadenamiento de eventos coronarios agudos ha sido confirmada mediante la demostración en varios estudios de la existencia de una relación entre los altos niveles de PCR, fibrinógeno, velocidad de sedimentación eritrocitaria y el peor pronóstico en pacientes con angina inestable.

Durante los últimos años se ha observado que la inflamación es un mecanismo clave de la aterogénesis y de la progresión rápida de la enfermedad arterial coronaria. La inflamación es una respuesta del huésped a una gran variedad de lesiones tisulares. Cuando el estímulo inflamatorio es persistente o se repite continuamente se producirá una inflamación crónica, que puede llegar a destruir el tejido y/o producir la pérdida de la funcionalidad del órgano afectado.

---

<sup>28</sup> [www.revespcardio.org/cgi/udbc.gi.exe/cardio/intevista](http://www.revespcardio.org/cgi/udbc.gi.exe/cardio/intevista)

En la aterosclerosis, como en otras patologías que implican una respuesta inflamatoria, las citocinas aumentarán las concentraciones sanguíneas de reactantes de fase aguda (marcadores de inflamación activa) como el fibrinógeno o la proteína C reactiva. Recientemente se ha observado que estas proteínas están más elevadas en aquellos individuos con eventos cardiovasculares durante los siguientes años, ya sea personas sanas o pacientes con cardiopatía isquémica.

El primer reactante de fase aguda que se valoró como marcador de riesgo cardiovascular es el fibrinógeno.

Se ha observado que, los niveles de fibrinógeno se correlacionan con la severidad de la enfermedad cardiovascular y con el riesgo de progresión de una forma estable de enfermedad coronaria hacia el desarrollo de angina inestable o infarto de miocardio; así como con el riesgo de recurrencia de eventos cardiovasculares.

## **M. Alteración de la actividad enzimática**

Cuando existe un tipo de alteración fisiológica del organismo esta responde de manera inmediata manifestándose en la actividad enzimática; por tanto se describe a continuación las siguientes enzimas.

**M.1 Fosfatasa alcalina.-** Es una enzima que se encuentra en todos los tejidos principalmente: el hígado, conductos biliares, placenta y hueso. Los tejidos enfermos o deteriorados liberan enzimas en la sangre, lo que indica que las mediciones de la fosfatasa alcalina en suero pueden ser anomalías en muchas condiciones que incluyen la enfermedad ósea y la enfermedad hepática. Para diferenciar la ubicación del tejido dañado o enfermo en el cuerpo se debe realizar el examen de las isoenzimas de la fosfatasa alcalina. El rango normal es de 100 – 290 UI/L.



**M.2 Transaminasa glutámico piruvica.- ( GPT )** Es una enzima con concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos. Cuando hay una lesión de estos órganos la enzima es liberada a la sangre y aparece elevada en los análisis, esta enzima es mas especifica para determinar la función hepática. El rango normal es de 0 – 38 UI/L.

**M.3 Transaminasa glutámico oxalacetico .- ( GOT )** Es una enzima con gran concentración en el corazón, hígado y los músculos. Cuando hay una lesión de estos órganos la enzima es liberada a la sangre y aparece elevada en los análisis. El rango normal es de 0 – 40 UI/L.<sup>29</sup>

## **N. Métodos de determinación de la concentración de fibrinógeno**

Dentro de los métodos en la determinación de fibrinógeno tenemos:

**N.1 Metodo de CAMPRELL – HANNA modificado .-** El cual es un método fotométrico visual

**N.2 Metodo de CAMPRELL – HANNA modificado .-** El cual es un método fotométrico objetivo y espectrofotométrico.

Cuyos principios de ambos es que la fibrina se separa del plasma mediante sulfito de sodio al 12,5%. El nitrógeno se determina en el coagulo de fibrina por digestión y nesslerizacion directa .

<sup>29</sup> [www.hemagen.com.br/pfagud](http://www.hemagen.com.br/pfagud)

Cuyos reactivos son: Sulfito de sodio 12,5; un mezcla de digestión con selenio, solución patrón de nitrógeno, reactivo de Nessler.<sup>30</sup>

**N.3 Metodo de CLAUSS .-** El cual es un método visual cuyo principio se mencionara mas adelante.

## **O. Curva de calibración.-**

En química analítica existen varios métodos para la obtención de datos (concentración normalmente) de una proteína o enzima en una muestra dada. Estos métodos son denominados calibrados y los tres más utilizados son los siguientes:

### **O.1. Curvas de calibrado obtenidas mediante series patrones**

Este método consiste en medir la propiedad analítica de interés ( $P_1, P_2, P_3, etc.$ ) en una serie de muestras de composición conocida ( $C_1, C_2, C_3, etc.$ ) y preparadas todas ellas en las mismas condiciones.

El calibrado obtenido se emplea para determinar la cantidad o concentración en una muestra desconocida midiendo la magnitud de P en idénticas concentraciones que los patrones y obteniendo C por interpolación.

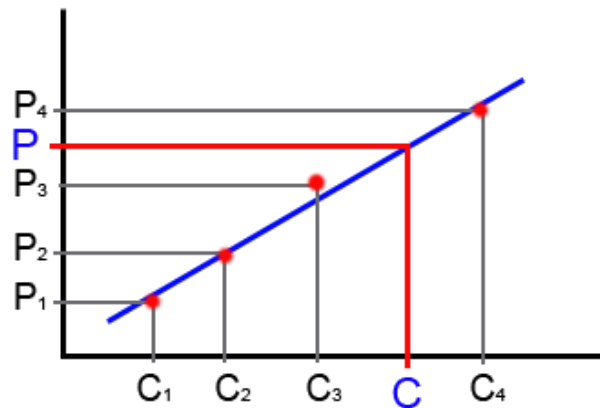
La curva de calibrado se representa siempre con la respuesta del instrumento en el eje vertical ( $y$ ) y las concentraciones en el eje horizontal ( $x$ ).

Generalmente se utilizan calibrados en los que existe una relación lineal entre la señal analítica ( $y$ ) y la concentración ( $x$ ), tomando precauciones experimentales para asegurar que la linealidad de la respuesta se conserve en un amplio margen de concentraciones.

<sup>30</sup> [www.revespcardio.org/cgi/udbc.gi.exe/cardio/intevista](http://www.revespcardio.org/cgi/udbc.gi.exe/cardio/intevista)

En estos casos, normalmente, se obtiene la recta de regresión de  $y$  sobre  $x$ , es decir, la mejor línea recta a través de los puntos de la gráfica de calibración, y se utiliza para estimar la concentración de muestras problema por **interpolación**.

En la práctica, es muy frecuente que la gráfica de calibración sea lineal a bajas concentraciones de la proteína o enzima y que se vuelva curva a altas concentraciones. En estos casos se suele prescindir de los puntos que se partan de la linealidad. El método de curvas de calibrado obtenidas a partir de series patrón es, sin duda, el más útil

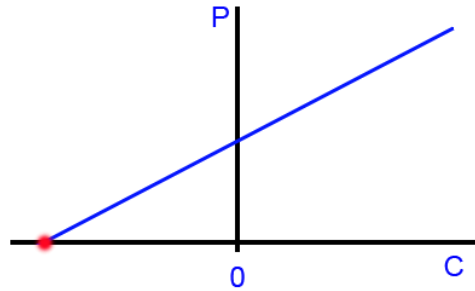


## O.2. Adición estándar

Este método consiste en añadir sobre una serie de alícuotas, cantidades conocidas del componente a determinar, y medir la magnitud de la propiedad analítica de interés tras las diferentes adiciones.

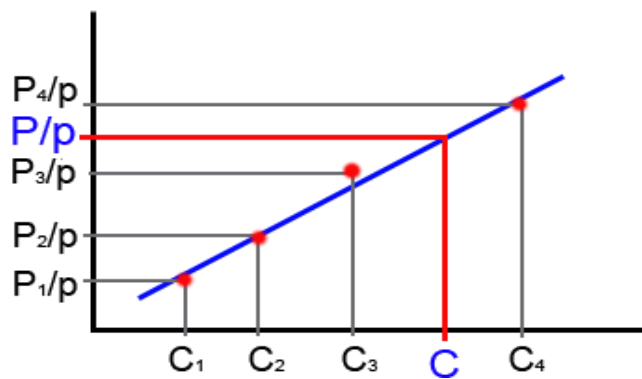
Para llevar a la práctica este método, de forma general, se toman volúmenes iguales de disolución problema y se añaden cantidades conocidas y diferentes de analito a las muestras, excepto a una, diluyendo, finalmente, todas al mismo volumen. Se obtienen las señales instrumentales para todas esas disoluciones y se representan gráficamente, siendo el eje  $y$  la señal medida y el eje  $x$  la cantidad de analito añadida. La recta de regresión calculada se **extrapola** al punto del eje  $x$  donde  $y=0$ .

Este método resulta especialmente útil para los casos en los que la composición variable de las muestras desconocidas hace difícil la preparación de patrones con la misma matriz de las muestras, es decir, que la matriz es difícilmente reproducible.



### O.3. Patrón interno

En este método, una sustancia pura, ausente en la muestra, se añade en concentración fija y conocida a los patrones y a la muestra. Se miden luego las respuestas del **analito** y del **patrón interno**, se calculan los cocientes entre ambas respuestas y se representan frente a las concentraciones patrones. Para que una sustancia sea adecuada para usarla como patrón interno debe cumplir ciertos requisitos, basados en una analogía de comportamiento con el elemento a determinar.



## **P. Método de interpolación.**

Se denomina interpolación a la construcción de nuevos puntos partiendo del conocimiento de un conjunto discreto de puntos. Un problema estrechamente ligado con el de la interpolación es la aproximación de una función complicada por una más simple. Si tenemos una función cuyo cálculo resulta costoso, podemos partir de un cierto número de sus valores e interpolar dichos datos construyendo una función más simple. En general, por supuesto, no obtendremos los mismos valores evaluando la función obtenida que si evaluásemos la función original, si bien dependiendo de las características del problema y del método de interpolación usado la ganancia en eficiencia puede compensar el error cometido.

## **Q. Método matemático.**

El caso de que exista una correlación lineal entre las dos variables, podemos trazar una recta, llamada recta de regresión. Una vez encontrada la función que representa esta dependencia de las variables, podremos predecir los valores de una variable (variable dependiente o explicada) a partir de los valores de las otras (variables independientes o explicativas). Antes de continuar debemos advertir que la regresión puede o no representarse por una recta. En el caso de que elijamos una recta para ajustarla a la nube de puntos, estaremos hablando de regresión lineal. En otro caso, diremos que la regresión es no lineal. partir de la observación de la nube de puntos se elige el tipo de función o curva que mejor relaciona las dos variables. Se obtiene así la ecuación de la recta o de la curva que mejor se adapta al conjunto de puntos y que sirve para predecir el valor de una de las variables.

Obtener la ecuación de la recta que mejor se adapte al conjunto de puntos, de entre las infinitas de dicho tipo que hay en el plano es lo que se conoce como el problema del ajuste.<sup>31</sup>

<sup>31</sup> patoral.umayor.d/\_diopos/inf\_croz.ppt

#### **IV. OBJETIVOS.**

##### **A. Objetivo general.**

- Realizar la comparación entre el método de interpolación y el método matemático estadístico en la determinación de la concentración de fibrinógeno.

##### **B. Objetivos Específicos.**

- Determinación de la concentración de fibrinógeno en jóvenes de 18 – 23 años.
- Determinar la concentración de la fosfatasa alcalina.
- Determinar la concentración de la transaminasa glutámico piruvica.
- Determinar la concentración de la transaminasa glutámico oxalacetica.
- Relacionar los parámetros de GOT,GPT, y fosfatasa alcalina con la concentración de fibrinógeno

## V. HIPOTESIS.

**HIPOTESIS ALTERNA :** El método matemático es el mas eficaz y preciso en la determinación de la concentración de fibrinógeno.

**HIPOTESIS NULA :** Ambos métodos matemático y de Interpolación son eficaces en la determinación de la concentración de fibrinógeno.

## VI. DISEÑO METODOLÓGICO

### A. Población en estudio.

- Se realizo el estudio en 100 jóvenes entre 18 – 23 años de edad de ambos sexos postulantes a la academia de policías, por lo que se los considero aparentemente sanos.

#### A.1 Criterios de inclusión:

- Carácter voluntario
- Clínicamente sano

#### A.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes con transtornos post hemorrágicos
- Pacientes que consumen distintos medicamentos

## **B. Métodos de investigación.**

### **1. Tipo de investigación.**

La investigación realizada a estos jóvenes postulantes fue de tipo experimental, analítico.

### **2. Metodología.**

#### **2.1 Método.**

Método de Clauss

#### **2.2 Fundamento.**

El ensayo se basa en el método de Clauss, designado como procedimiento de referencia por el NCCLS ( Nacional Comité for Clinical Laboratory Standard). Un exceso de trombina se adiciona al plasma diluido siendo el tiempo de coagulación inversamente proporcional a la concentración de fibrinógeno plasmático.

El tiempo de coagulación obtenido se compara posteriormente con una preparación de fibrinógeno estandarizada.

#### **2.3 Materiales y reactivos.**

##### **a) Materiales.**



- Tubos de hemólisis de plástico
- Pipetas de 1 ml, 5 ml, 10 ml
- Micropipetas de 100 ul, 500 ul
- Baño de agua a 37 grados centigrados
- Cronómetro
- Fuente luminosa para ver el coágulo

**b) Reactivos.**

- Trombina liofilizada
- Buffer Imidazol 0.05 M
- Plasma referencia liofilizada
- Agua bidestilada o desionizada

**3. Procedimiento.**

**3.1 Obtención de la muestra.-**

3.1.1 Se obtuvo sangre venosa 1,5-2ml aproximadamente

3.1.2 Se llevo la sangre colectada a un tubo de hemolisis que contenía al Anticoagulante TP de Wiener lab. o citrato de sodio 3,8% o 3,2%.

3.1.3 Realizar la mezcla por inversión para evitar la formación de pequeños Coágulos.

3.1.4 Centrifugar la muestra a 3000 rpm durante 7 minutos.

3.1.5 Separar el plasma en tubos de plástico, no demorar mas de 10 a 20 min.

### **3.2 Preparación del reactivo para el plasma de referencia en la realización de curva de calibración**

- Agregar el volumen de agua bidestilada indicado en el rotulo de la trombina y plasma referencia.
- Mantener en el frasco original al Buffer Imidazol evitando de esta manera su contaminación.
- El almacenamiento de los reactivos provistos debe estar a una temperatura de 2 – 10° C hasta la fecha de vencimiento.
- La trombina reconstituida es estable por 5 días a temperatura de 2 – 10° C o 30 días congelada a –20° C.
- El plasma referencia reconstituido es estable durante 8 horas a temperatura 2 – 10° C.
- Los reactivos provistos son para uso in vitro. Este producto ha sido preparado a partir de plasmas humanos, los cuales han sido ensayados utilizando los métodos bajo licencia de la FDA, donde no se encontró reactividad para diferentes enfermedades incluido el HIV pero igualmente debe manejarse como si se tratara de material potencialmente infeccioso, porque ningún método de ensayo asegura la ausencia absoluta de agentes infecciosos.

### 3.3 Realización de la curva de calibración.

3.3.1. Preparar diluciones del plasma de referencia fibrinógeno (reconstituido con agua bidestilada):

Dilución	Plasma ref. (ml)	Buffer imidazol (ml)
1/5	0,1	0,4
1/10	0,1	0,9
1/15	0,1	1,4
1/20	0,1	1,9
1/30	0,1	2,9

El plasma diluido 1/10 representa el 100% del valor asignado en el envase (244 mg/dl).

3.3.2. Precalentar 0.2 ml de cada dilución a 37 grados centígrados durante 2 min.

3.3.3. Disparar el cronometro con el agregado de 0.1 ml de trombina reconstituida con agua bidestilada (no precalentar el reactivo de trombina) a las diluciones preincubadas y registrar el tiempo de formación del coagulo.

3.3.4. Calcular el tiempo promedio de coagulación para cada dilución por duplicado

3.3.5. Construir la curva de calibración de fibrinógeno representado los tiempos de coagulación en función de la concentración de fibrinógeno sobre el papel logarítmico. Unir a través de una recta la mayoría de los puntos representados.

El valor de fibrinógeno de cada dilución de la curva se determina multiplicando la concentración de fibrinógeno en el plasma de referencia (244 mg/dl), entonces las diluciones 1:5, 1:10, 1:15, 1:20 y 1:30. Tienen 488; 244; 164; 122; y 81mg/dl respectivamente.

Dilución	Conc. Fibrinógeno en Plasma ref. (mg/dl)	Factor de dilución	Concentración de fibrinógeno (mg/dl)	Tiempo de coagulación (Seg)
1/5	244	2	488	9
1/10	244	1	244	11,5
1/15	244	0,67	164	14,5
1/20	244	0,5	122	20
1/30	244	0,33	81	30

### **3.4. Procesamiento de las muestras de pacientes**

3.4.1. Preparar diluciones 1:10 de los plasmas de pacientes o plasmas controles en Buffer Imidazol.

3.4.2. Precalear 0.2 ml de cada dilución a 37 grados centígrados durante dos minutos.

3.4.3. Rápidamente adicionar 0.1 ml de trombina y registrar el tiempo de formación del coagulo.

3.4.4. Repetir la determinación y promediar el tiempo de coagulación para cada muestra.

### **3.5 Realización del cálculo de los resultados.**

Conocido el tiempo de coagulación del paciente ingresar este valor a la curva estándar o interpolar el valor del fibrinógeno en cada caso. No existe otras técnicas complementarias para coadyuvar a los resultados finales puesto que esta técnica a utilizar es suficientemente eficaz en la presente determinación.

### **3.6 Método de interpolación**

Sobre la curva de calibración realizada en papel logarítmico se procede a la interpolación de datos obtenidos (tiempo de formación del coagulo) de las muestras de pacientes para obtener la concentración de fibrinógeno.

### **3.7 Método matemático**

Con los valores obtenidos del tiempo de coagulación del plasma de los pacientes se realizo cálculos matemáticos por la ecuación de la recta y por regresión lineal para la obtención de concentración de fibrinógeno.

### **3.8 Análisis estadístico**

Y como resultado final se realizo la comparación entre el método de interpolación y método matemático mediante pruebas estadísticas como es " t " de STUDENT y con ello designar cual es el mas preciso y eficaz para la interpretación de resultados

## VII. RESULTADOS.

La población entera que colaboro con la presente investigación son en total 100 pacientes lo que se muestra en porcentaje en la grafica N°2.

Tras la realización de la comparación entre ambos métodos (interpolación, matemático) el cual se evidencia la variación de los resultados de la concentración de fibrinógeno como se muestra para el genero masculino en la tabla N°1 y para el genero femenino en la tabla N°3.

El método de interpolación fue realizada en base a la curva de calibración hallada (plasma referencia) como se muestra en al grafica N°1.

Para la representación grafica de la recta para como se muestra en la grafica N°5 los valores que se estableció fue con el tiempo de coagulación del plasma referencia como se muestra en la tabla n°7.

El método matemático fue realizado en base a la ecuación de la recta que por regresión lineal se llevo a obtener los valores de las constantes "a" y "b" que se muestra en la tabla N°6, siendo estos reemplazados conjuntamente con los valores de tiempo de coagulación de los pacientes en la formula que se muestra en al tabla N°5.

La concentración enzimática como son: Fosfatasa Alcalina, Transaminasa glutamico oxalacetico,y transaminasa glutamico piruvica se muestra para el genero masculino en la tabla N°2 y para el genero femenino en al tabla N°4 resolviendo con ello que dichos valores también se encuentran dentro del rango normal.

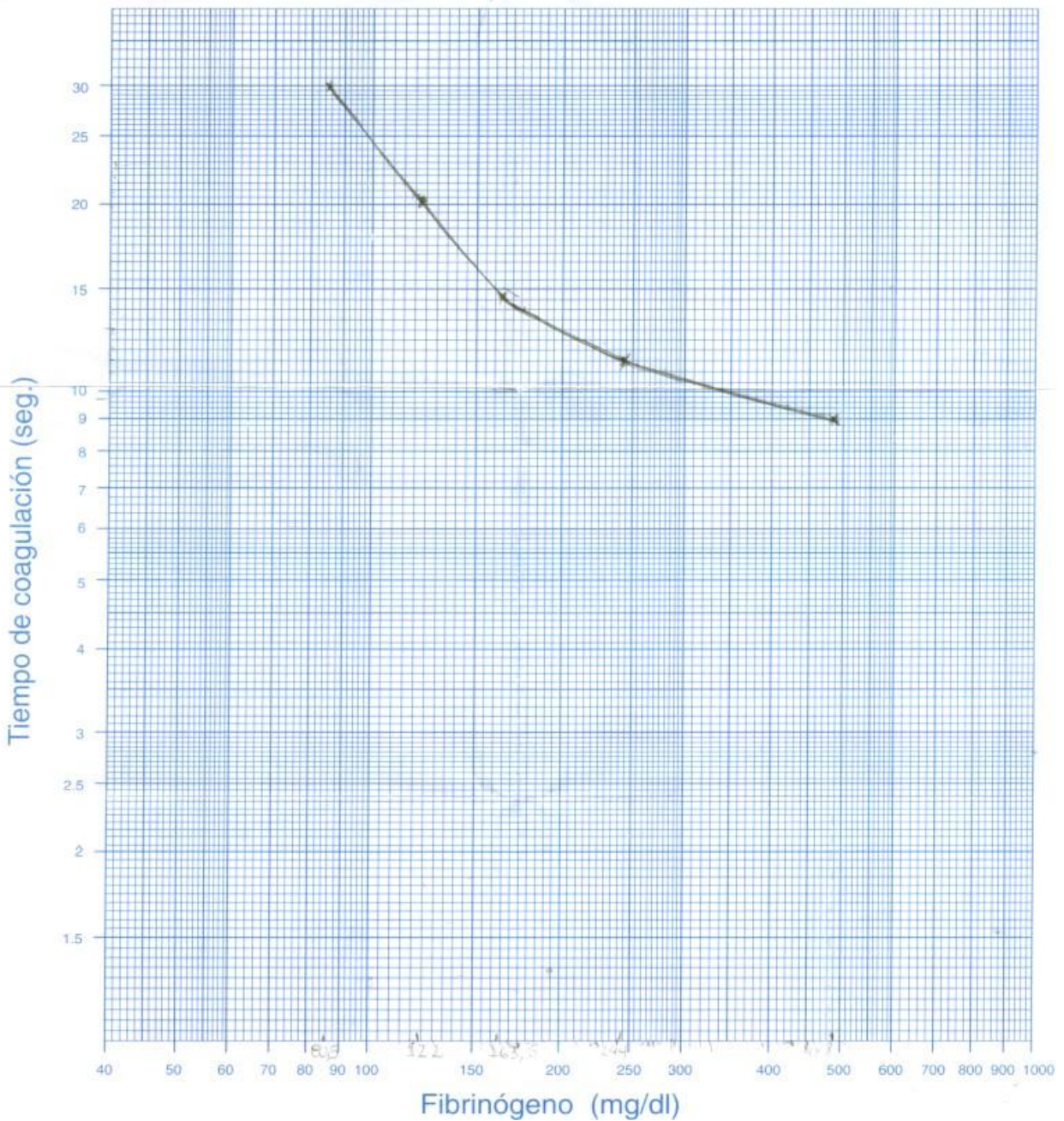
En cuanto a la comparación de la concentración de fibrinógeno en pacientes del genero masculino se muestra en la grafica N°3, y para el genero femenino en la grafica N°4; lo que se evidencia que los datos obtenidos por interpolación son

distantes y menos precisos en comparación con los datos obtenidos por el método matemático o calculado que son mas cercanos llegando a mostrar mayor precisión y exactitud.

El estudio estadístico se hizo en base del calculo del "t" student como muestra para el genero masculino en la tabla N°8 y para el genero femenino en la tabla N°10, dando como resultado final para el genero masculino que se muestra en la tabla N°9 y para el genero femenino en la tabla N°11; siendo estos valores para ambos géneros "t" calculado mayor que el "t" de tablas por tanto en ambos casos se acepta la hipótesis alterna.

**GRAFICA Nº 1. Curva de calibración representado por los tiempos de coagulación en función a la concentración de fibrinógeno sobre el papel logarítmico del plasma referencia.**

Dilución	Concentrac. Fibrinógeno en Plasma Referencia (mg/dl)	x	Factor de dilución	=	Concentrac. Fibrinógeno (mg/dl)	Tiempo de coagulación (seg)
1:5	244	x	2	=	488	9
1:10	244	x	1	=	244	11.5
1:15	244	x	0,67	=	164	14.5
1:20	244	x	0,5	=	122	20
1:30	244	x	0,33	=	81	30





**TABLA Nº 1.- CONCENTRACION DE FIBRINOGENO CALCULADO Y POR INTERPOLACION SEGÚN GENERO MASCULINO LA PAZ – BOLIVIA, 2007**

Nº	TIEMPO DE COAG. (Seg)	[C] FIBRINOGENO INTERP. (mg/dl)	[C] FIBRINOGENO CAL. (mg/dl)
1	13.6	185	264
2	14.0	175	256
3	9.6	390	335
4	10.9	275	312
5	9.6	390	335
6	13.0	200	274
7	13.2	195	271
8	15.5	155	230
9	12.0	225	292
10	11.6	240	294
11	11.6	240	300
12	11.8	230	296
13	11.0	270	310
14	10.8	285	314
15	13.6	185	264
16	10.4	330	321
17	13.6	185	264
18	12.4	215	285
19	11.5	245	301
20	12.7	205	280
21	12.0	225	292
22	10.8	285	314
23	12.5	210	283
24	12.4	215	285
25	13.2	195	271
26	12.8	204	278
27	11.2	265	307
28	11.6	240	299
29	10.9	275	312
30	11.8	230	296
31	10.5	320	319
32	11.5	245	301
33	10.2	340	325
34	10.5	320	319
35	11.2	265	307
36	15.0	160	239
37	13.0	200	274
38	10.9	275	312
39	11.5	245	301
40	10.8	285	314
41	10.0	350	328
42	14.0	175	256
43	12.5	210	283
44	12.0	225	292
45	12.4	215	285
46	11.8	230	296
47	11.6	240	300
48	15.5	155	230
49	13.6	185	264
50	12.7	205	280
51	10.9	275	312
52	12.4	215	285
53	11.0	270	310
54	10.4	330	321
55	15.0	160	238
56	14.0	175	256
57	12.5	210	283
58	11.4	250	303

**TABLA Nº 2.- CONCENTRACION DE LOS MARCADORES DE FUNCION  
HEPATICA SEGÚN GENERO MASCULINO, LA PAZ – BOLIVIA, 2007**

Nº	FOSFATASA ALCALINA (UI/L)	AST/GOT (UI/L)	ALT/GPT (UI/L)
1	200	25	24
2	190	19	25
3	210	20	16
4	180	25	26
5	230	20	19
6	230	24	33
7	210	33	22
8	240	21	17
9	190	19	19
10	200	29	25
11	270	20	18
12	190	31	27
13	220	26	26
14	170	20	23
15	290	24	30
16	160	26	32
17	200	32	25
18	230	25	20
19	230	31	23
20	190	25	28
21	180	24	30
22	200	34	22
23	190	28	27
24	180	26	18
25	270	24	26
26	280	31	26
27	170	30	28
28	210	27	22
29	260	24	20
30	270	33	22
31	200	20	18
32	210	26	22
33	250	31	25
34	220	32	33
35	200	31	27
36	185	25	26
37	260	27	25
38	260	30	19
39	250	27	19
40	260	26	25
41	190	33	27
42	230	27	26
43	230	27	30
44	260	33	20
45	290	30	27
46	200	31	29
47	222	24	31
48	190	21	32
49	240	23	30
50	240	26	25
51	260	20	20
52	270	22	19
53	190	27	24
54	220	29	26
55	230	24	30
56	240	23	25
57	170	33	23
58	260	32	20

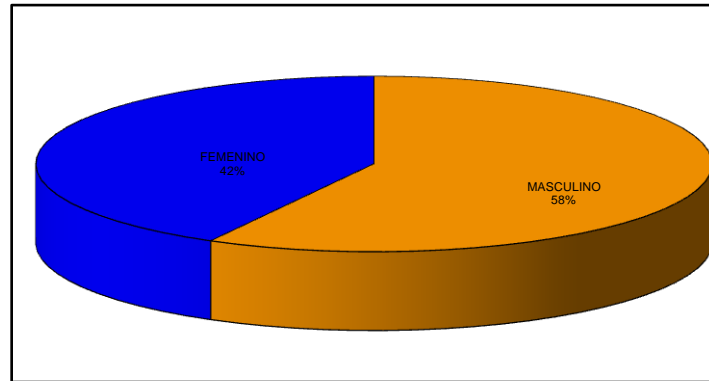
**TABLA Nº 3.- CONCENTRACION DE FIBRINOGENO CALCULADO Y POR INTERPOLACION SEGÚN GENERO FEMENINO, LA PAZ – BOLIVIA, 2007**

<b>Nº</b>	<b>TIEMPO DE COAGULACIÓN (Seg.)</b>	<b>CONCENTRACIÓN DE FIBRINOGENO INTERP. (mg/dl)</b>	<b>[C] FIBRINOGENO CAL. (mg/dl)</b>
1	15.5	155	230
2	14.0	175	256
3	10.5	320	319
4	10.3	335	323
5	12.0	225	292
6	10.2	340	325
7	12.0	225	292
8	10.8	285	314
9	12.5	210	283
10	10.0	350	328
11	10.3	335	323
12	11.8	230	296
13	13.0	200	274
14	10.2	340	325
15	11.5	245	301
16	10.2	340	325
17	13.0	200	274
18	11.2	265	307
19	11.8	230	296
20	13.6	185	264
21	11.5	245	301
22	11.0	270	310
23	13.0	200	274
24	12.0	225	292
25	11.8	230	296
26	13.6	185	264
27	12.8	204	278
28	10.8	285	314
29	10.8	285	314
30	11.0	270	310
31	13.0	200	274
32	15.5	155	230
33	12.5	210	283
34	11.2	265	307
35	13.2	195	271
36	11.0	270	310
37	11.8	230	296
38	11.4	250	303
39	12.8	204	278
40	11.8	230	296
41	12.0	225	292
42	13.0	200	274

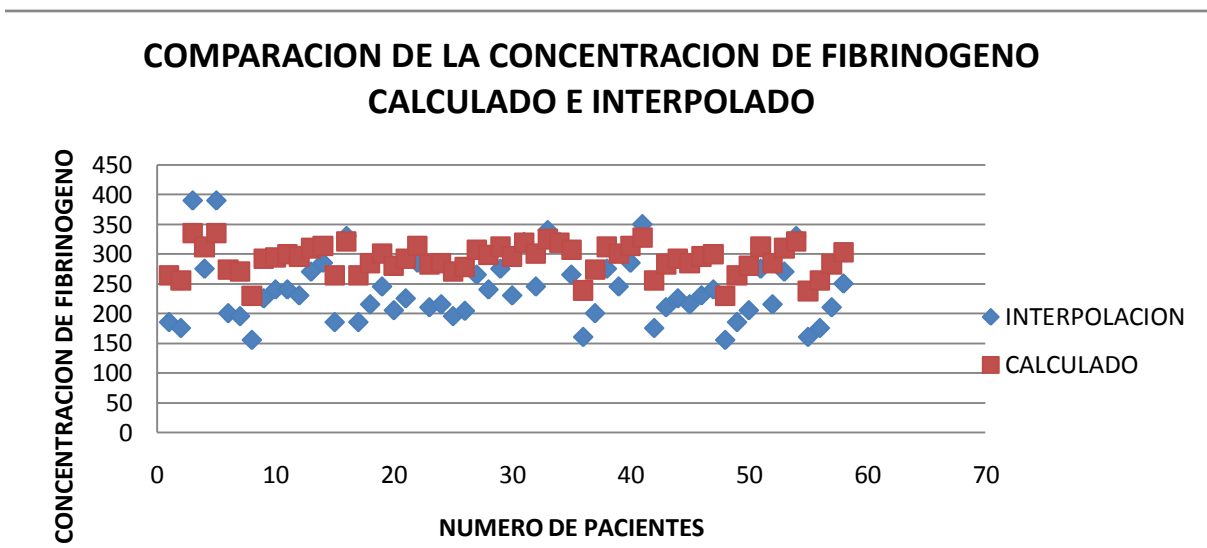
**TABLA Nº 4.- CONCENTRACION DE LOS MARCADORES DE FUNCION  
HEPATICA SEGÚN GENERO FEMENINO, LA PAZ – BOLIVIA, 2007**

<b>Nº</b>	<b>FOSFATASA ALCALINA (UI/L)</b>	<b>AST/GOT (UI/L)</b>	<b>ALT/GPT (UI/L)</b>
1	180	30	20
2	220	20	15
3	250	33	18
4	210	21	23
5	240	19	32
6	270	32	21
7	190	20	18
8	260	19	24
9	220	20	20
10	160	21	19
11	260	26	30
12	280	20	19
13	220	35	25
14	160	20	32
15	230	22	20
16	260	24	19
17	260	30	22
18	260	25	24
19	230	23	20
20	210	28	19
21	260	21	26
22	160	31	19
23	220	28	20
24	260	29	25
25	290	31	19
26	210	31	25
27	190	30	25
28	200	26	33
29	210	24	27
30	230	23	25
31	210	33	30
32	190	25	26
33	230	22	20
34	190	32	30
35	250	26	25
36	180	31	21
37	230	27	23
38	200	30	26
39	260	20	22
40	210	30	25
41	220	34	29
42	190	22	24

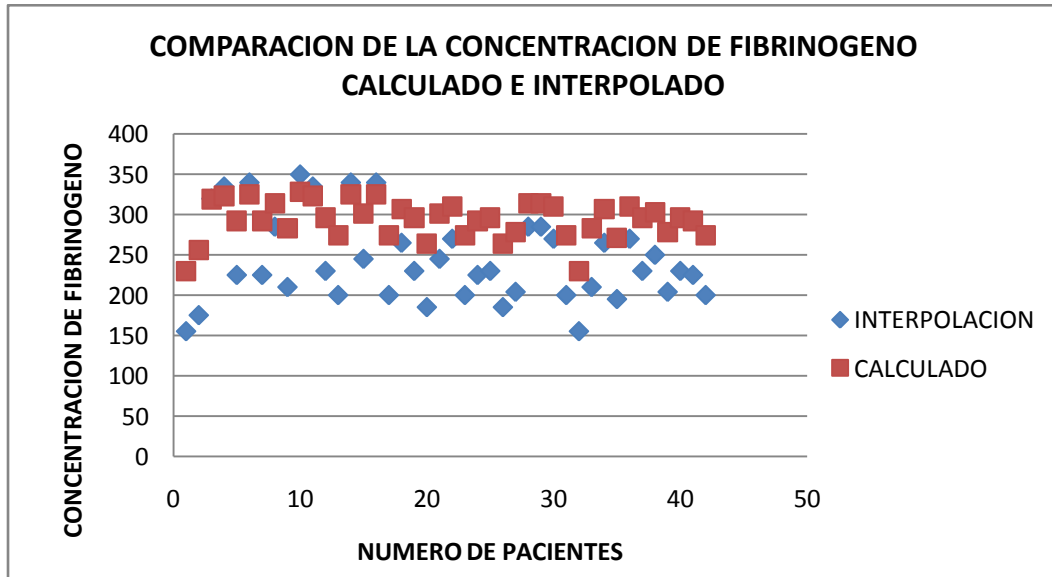
**GRAFICA Nº 2.- PORCENTAJE DE LA POBLACION EN ESTUDIO SEGÚN GÉNERO, LA PAZ – BOLIVIA, 2007**



**GRAFICA Nº 3.- COMPARACION DE LA CONCENTRACION DE FIBRINOGENO EN PACIENTES DEL GÉNERO MASCULINO**



**GRAFICA Nº 4 .- CONCENTRACION DE FIBRINOGENO EN PACIENTES DEL GENERO FEMENINO.**



**TABLA Nº 5.- FORMULA DE LA ECUACION DE LA RECTA**

$$Y = a + bx$$

- Y : [c] fibrinógeno (mg/dl)
- a : Variable
- b : Variable
- X : Tiempo de coagulación (Seg)

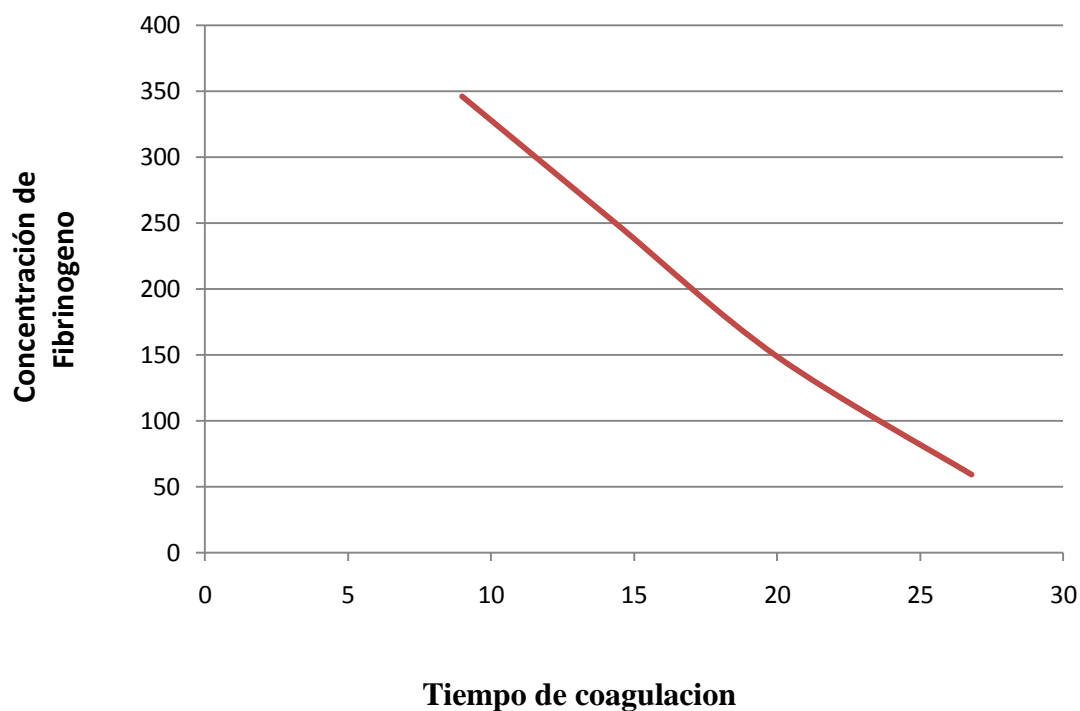
**TABLA Nº 6.- VALORES PARA HALLAR LA CONCENTRACION DE FIBRINOGENO EN BASE A LA ECUACION DE LA RECTA POR REGRESION LINEAL**

	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>r</b>
<b>Valor</b>	507,892	-17,948	0,786

**TABLA Nº 7 .- DATOS DE LA RECTA DE LA CONCENTRACION DE FIBRINOGENO Vs TIEMPO DE COAGULACION HALLADA POR REGRESION LINEAL**

<b>Datos</b>	<b>Tiempo de coagulación ( X )</b>	<b>Concentración de fibrinógeno ( Y )</b>
1	9	346,36
2	11,5	301,49
3	14,5	247,646
4	20	148,93
5	30	59,192

**GRAFICA Nº 5 .- REPRESENTACION DE LA RECTA EN FUNCION A LA CONCENTRACION DE FIBRINOGENO HALLADA POR REGRESION LINEAL**



**TABLA Nº 8 .- CALCULO DEL "t" DE STUDENT SEGÚN GENERO MASCULINO**

<b>Variables</b>	<b>Fibrinógeno interpolado</b>	<b>Fibrinógeno calculado</b>
Promedio (X)	239,551724	290,827586
Desviación estándar (SD)	56,1145984	25,4007445



**TABLA N° 9 .- COMPARACION DE VALORES DEL “t” TABLAS Y CALCULADO  
SEGÚN GENERO MASCULINO**

<b>“t” TABLAS</b>	<b>“t” CALCULADO</b>
1,67	6,3

Son diferentes por tanto se acepta la hipótesis alterna

**TABLA N° 10 .- CALCULO DEL “t” DE STUDENT SEGÚN GENERO FEMENINO**

<b>Variables</b>	<b>Fibrinógeno interpolado</b>	<b>Fibrinógeno calculado</b>
Promedio (X)	245,785714	293,190476
Desviación estándar (SD)	57,3523707	23,9707526

**TABLA N° 11 .- COMPARACION DE VALORES DEL “t” TABLAS Y  
CALCULADO SEGÚN GENERO FEMENINO**

<b>“t” TABLAS</b>	<b>“t” CALCULADO</b>
1,68	4,88

Son diferentes por tanto se acepta la hipótesis alterna.

## VIII. DISCUSIÓN

Esta determinación se logró obtener gracias a la técnica de Clauss y bajo operaciones analíticas, matemáticas y estadísticas. Siendo muy importante establecer los valores de concentración de fibrinógeno.

Esta prueba no es muy conocida por la población ya que no se la practica cotidianamente en los laboratorios de análisis clínico esto tal vez es debido a que el reactivo no es muy comercial puesto que para la realización del presente trabajo de investigación para la parte práctica se obtuvo dicho reactivo mediante solicitud en las agencias distribuidoras de reactivos y material de laboratorio lo que conllevó un cierto tiempo de espera siendo el motivo de que no es muy solicitado.

Otro inconveniente fue que en la recepción de los pacientes se debía tener cuidado al extraer la sangre venosa ya que se debía evitar estasis o espuma lo que daría variación en los resultados también se debía realizar en forma correcta la toma de muestra para evitar algún tipo de hemolisis que presentaría imposibilitar la realización de la prueba.

Es importante tener cuidado en el tipo de anticoagulante que se debió utilizar puesto que solamente se debía utilizar citrato de sodio 3,8% o 3,2% ya que con este anticoagulante presenta una máxima estabilidad no se debía emplear EDTA o heparina.

Se debía tener cuidado en el almacenamiento de los reactivos siendo los más delicados como es la trombina, el plasma referencia y el buffer imidazol teniendo en cuenta el tiempo y temperatura a la que deben estar almacenados.

En la realización de la prueba se debe tener mucha precisión en cuanto se vea la formación del coagulo tras la adición de la trombina porque la técnica muestra en cuestión de segundos para obtener el valor final , de esta manera se realizo las prueba por duplicado para cada muestra sacando un promedio final el cual se interpola en la curva de calibración.

Como el método y/o técnica que se siguió es en base a una interpolación de datos obtenidos en forma practica se puede encontrar otro defecto en hallar los milímetros de exactos ubicados en el papel logarítmico mostrando en los resultados valores un tanto dispersos.

De esta manera se dio otra opción de reportar los resultados de concentración de fibrinógeno para que sea mas exacto y preciso siendo el método que ya se mencionó anteriormente como es el método matemático dando como resultado valores mas exactos y confiables.

Esta determinación se llevo a confirmar mediante un estudio estadístico el cual revelo una de la hipótesis planteadas.

## IX. CONCLUSIONES

La metodología propuesta y los resultados obtenidos en la investigación lleva a las siguientes conclusiones:

Se realizó la comparación entre el método de interpolación y el método matemático realizado por cálculos de ecuación de la recta y por regresión lineal, obteniendo datos numéricos casi cercanos al otro método, y llevando ambos métodos a un análisis estadístico se llegó a comprobar que el método más eficaz y preciso al cual se puede asegurar el resultado es el método matemático presentando este una mejor exactitud y confiabilidad en los datos para luego interpretar resultados.

Se logró determinar la concentración de fibrinógeno de la población en estudio de forma práctica y experimental dando valores que se encuentran dentro del rango de referencia de concentración de fibrinógeno según el método de Clauss.

De igual manera se determinó las concentraciones de las enzimas como son la fosfatasa alcalina, transaminasa glutámico piruvica y transaminasa glutámico oxalacético, siendo los mismos marcadores de funcionalidad hepática. Estas determinaciones enzimáticas son importantes en la representación de los resultados de la concentración de fibrinógeno puesto que con ello se comprueba de manera versátil los valores obtenidos llegando a mostrar la proporcionalidad entre ellos, esto quiere decir que si no hubiera buena función hepática la actividad enzimática estarían alteradas y por ende también estaría alterado la concentración de fibrinógeno.

Por tanto se comprueba cuán importante es esta nueva técnica, puesto que es una prueba laboratorial eficaz, específica, sencilla y rápida de realizar.

## X. BIBLIOGRAFÍA

- MORRISSON TRESELER , KATHLEEN. Laboratorio Clínico y Pruebas de Diagnostico . Segunda Edición. (Pag. 283- 285).
- SANS SABRAFEN. Hematológica Clínica. Segunda Edición (Pag. 928-930)
- CARRILLO, JOAQUIN. Casos Clínicos. Primera Edición (Pag. 122- 123)
- GILBERT ANGEL. Interpretación Clínica de Laboratorio. Primera Edición (Pag. 523- 525).
- BERNARD. J. LEVY. Manual de Hematológica. Tercera Edición (Paginas 284-286, 309-310).
- ERGUETA COLLAO, JORGE. Técnicas de Laboratorio Clínico. Tercera Edición. (Paginas 161-162).
- GUERCI, ALDO. Métodos de Análisis Clínicos y su Interpretación. Cuarta Edición (Paginas 151-152, 161-163)
- FISHER, ALFREDO. Laboratorio. Sexta Edición. (Paginas 249-250)
- FISCHBACH TALASKA, FRACES, Manual de Pruebas. Quinta Edición (Paginas 110-112, 147-149, 119,129)
- [www.oct.gov.ue/proyectos/proyecto.asp](http://www.oct.gov.ue/proyectos/proyecto.asp)
- [www.marylandhiv.com/dwp](http://www.marylandhiv.com/dwp).
- [www.fdx.cesca.es/tesis\\_ub/avdilable/tdx](http://www.fdx.cesca.es/tesis_ub/avdilable/tdx)
- [pcs.adan.com/ency/article](http://pcs.adan.com/ency/article)
- [www.umm.edu/dwp/015852](http://www.umm.edu/dwp/015852)
- [www.avera.org/adan/esp\\_ency/article/res](http://www.avera.org/adan/esp_ency/article/res)
- [www.hemagen.com.br/pfagud](http://www.hemagen.com.br/pfagud)
- [www.revespcardio.org/cgi/udbc.gi.exe/cardio/intevista](http://www.revespcardio.org/cgi/udbc.gi.exe/cardio/intevista)
- [personal.iddeo.es/ret003ym/protein.htm](http://personal.iddeo.es/ret003ym/protein.htm)
- [patoral.umayor.d/\\_diopos/inf\\_croz.ppt](http://patoral.umayor.d/_diopos/inf_croz.ppt)
- [www.bvs.sid.cu/revistas/hih/vol16\\_2\\_00/hih02200.htm-32k](http://www.bvs.sid.cu/revistas/hih/vol16_2_00/hih02200.htm-32k)
- [www.scielo.cl/scielo.php?pid=SO301-32k](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=SO301-32k)
- [www.msd.com.mx/content/biblioteca/cf](http://www.msd.com.mx/content/biblioteca/cf)
- [new.ulsa.edu.mx/public\\_html/academica/medicina/diabetes/diabetes.htm](http://new.ulsa.edu.mx/public_html/academica/medicina/diabetes/diabetes.htm)