



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN



"MIOGLOBINA POR AGLUTINACION COMO
PRUEBA DE URGENCIA PARA DESCARTAR
INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO"

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
MA. GUILLERMINA DELGADO RAMIREZ

ASESOR : QFB RAMON CENDEJAS RAMIREZ

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1992



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

Hoja

1.0 ABREVIATURAS	1
2.0 RESUMEN	2
3.0 INTRODUCCION	3
4.0 GENERALIDADES	6
4.1 Sustratos del metabolismo cardiaco	6
4.2 Pruebas que ayudan a dar diagnóstico de IAM.	7
4.3 Electrocardiografía	8
4.4 Apicocardiografía	8
4.5 Vectocardiografía	8
4.6 Gammagrafía con pirofosfato y talio	9
4.7 Enzimas séricas en el infarto de miocardio .	10
4.8 Mioglobina	12
4.8.1 Definición y función	12
4.8.2 Metabolismo	13
5.0 JUSTIFICACION	17
6.0 OBJETIVOS	18
7.0 MATERIAL Y METODOS	19
8.0 RESULTADOS	25
9.0 EVALUACION DE LA PRUEBA DIAGNOSTICA CON BASE EN. PROBABILIDAD	34
10.0 DISCUSION	37
11.0 CONCLUSIONES	41
12.0 GLOSARIO	42
13.0 BIBLIOGRAFIA	43

A B R E V I A T U R A S

- 1.- ADP : difosfato de adenosina.
- 2.- ALA : ácido gama-aminolevulínico.
- 3.- AMP : monofosfato de adenosina.
- 4.- ATP : trifosfato de adenosina.
- 5.- CK : creatincinada.
- 6.- CK-MB : creatincinasa isoenzima. MB
- 7.- ECG : electrocardiograma.
- 8.- Fe : hierro.
- 9.- GLY : glicina.
- 10.- 6-G-P-DH : glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.
- 11.- H.DH : deshidrogenasa alfa-hidroxiacética.
- 12.- H.T.C.M. : hospital general centro Médico la Raza.
- 13.- HK : hexoquinosa.
- 14.- I.A.M. : infarto agudo al miocardio.
- 15.- LDH : deshidrogenada láctica.
- 16.- PBG : porfobilinógeno.
- 17.- Succ CoA = succinil CoA
- 18.- Tc : tecnecio.
- 19.- TGO : transaminasa glutámico-oxalacética.
- 20.- ug-l : microgramos por litro.

RESUMEN

El presente trabajo se realizó con el principal objetivo de hacer la comparación de la prueba de aglutinación de mioglobina con respecto a la determinación de la enzima Ck. Ya que debido a que esta última prueba se utiliza en el laboratorio para apoyar el diagnóstico de infarto agudo al miocardio (IAM).

La prueba de aglutinación de mioglobina podría desplazar a la determinación de Ck como primera prueba para descartar IAM, y de este modo ser implantada en el laboratorio de urgencias.

Para lo cual, se tomó un grupo control normal, que constó de 50 personas "sanas" (donadores de sangre) y dos grupos problema, los que constaron de 49 pacientes. En el primer grupo se les determinó Ck para confirmar el diagnóstico de IAM, y al segundo grupo se les determinó Ck como análisis de rutina para evaluar el estado clínico del paciente (con diagnóstico confirmado de IAM).

Los sueros de las determinaciones de Ck elevadas, fueron realizados en los laboratorios del H.G.C.M. "La Raza" en el servicio de Urgencias y en el Hospital Centro Médico de "Cardiología", en el laboratorio de la unidad coronaria.

De 50 determinaciones de mioglobina para el grupo control normal, 7 dieron prueba positiva, por lo que se deduce, que la prueba da falsos positivos. Con respecto a los grupos problema de 49 sueros, 10 resultaron con prueba negativa y 39 prueba positiva. Los 10 sueros con prueba negativa pertenecían al segundo grupo problema de personas con tiempo de evolución de - IAM de mayor de 48 horas, lo que nos indica que la prueba de mioglobina se puede implantar como prueba de primera instancia ya que descarta IAM.

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

A través del tiempo se ha visto que los seres humanos se enfrentan a diferentes enfermedades , entre las que se encuentra el infarto agudo al miocardio(IAM) , que es una consecuencia, más que -- una enfermedad de diferentes factores y hábitos que pueden dar origen a él, así tenemos :

Factores:

Edad	Disturbios emocionales
sexo	stress
herencia	medicamentos
dieta	presión arterial
inactividad física	estado físico

Hábitos :

Tabaquismo
alcoholismo (precursor del colesterol)
café en exceso

Pues bien el IAM entre los 50-65 años es más frecuente en hombre que en mujeres , por debajo de los 45 años es 10 veces más frecuente en hombres y entre 45-60 años es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres. (13)

El índice de mortalidad para una persona que ha sufrido un IAM, va depender en gran medida de: 1) Las personas que rodean al sujeto. (deben detectar que ésta persona necesita atención médica)
2) Del tiempo que requieran para trasladar al paciente a una unidad hospitalaria.
3) Actitud y aptitud del médico y personal para atender este tipo de pacientes.
y 4) Estado físico del paciente. (13)

Así tenemos que:

tiempo	Indice de Mortalidad
pocos minutos de aparecer los sín- tomas	40 a 50 %
al llegar al hos- pital	30 %
Según la posibi- lidad de hospital, actitud del médico y edo. físico del - paciente.	15 a 40 %

El índice global de mortalidad para IAM es : 33%

El 25-35 % de los fallecimientos suceden entre las primeras 24 hrs.
el 63% dentro de los 10 primeros días. (13)

Entre las causas de estas muertes tenemos:

%	Causa
60%	Arritmia ventricular
20%	fibrilación
20%	otras.

Por último mencionaremos los porcentos pronósticos de vida para
IAM. (13)

Aproximadamente 30% sobrevive al primer mes.

Pronóstico

90%	viven por lo menos	1 año
75%	"	5 años
50%	"	10 años
25%	"	20 años

Con lo anterior queremos dejar bien claro que el IAM es una situación difícil para cualquier paciente y que su detección y atención es por demás valiosa para su sobrevivencia. (13)

GENERALIDADES

INFARTO DE MIOCARDIO.

Ocurre cuando en algun vaso coronario existe una obstrucción o espasmo provocando que la sangre deje de circular, excepto -- por pequeños volúmenes de riego colateral a nivel de vasos vecinos, por lo que el músculo tiene un flujo nulo o tan pequeño de sangre que no puede sostener las funciones del mismo. (9)

Poco después de iniciado el infarto, pequeñas cantidades de sangre colateral penetran en la zona infartada y ésto, combinado con la dilatación progresiva de los vasos sanguíneos locales, hace que la zona quede excesivamente llena de sangre, simultáneamente las fibras musculares utilizan los últimos vestigios de oxígeno de la sangre, haciendo que la hemoglobina pierda su oxígeno. En etapas posteriores los vasos se vuelven muy permeables, dejan escapar líquido, el tejido desarrolla un proceso -- inflamatorio, y las células cardíacas empiezan a hincharse por disminución del metabolismo celular. Finalmente, muchas de ellas mueren.(9)

El músculo cardíaco necesita aproximadamente 1.3 ml O_2 /100 g tejido/min. para seguir con vida. Esto, en comparación con aproximadamente 8 ml. de oxígeno por 100g que recibe el corazón normal en reposo cada minuto. Por lo tanto, mientras haya un riego sanguíneo coronario del 16% del normal, el músculo no muere.(9)

LOS SUSTRATOS DEL METABOLISMO CARDIACO.

El músculo cardíaco utiliza principalmente gases en su proceso de oxidación; aproximadamente el 75% del metabolismo dependen de ácidos grasos, sin embargo, en condiciones anaeróbicas - el metabolismo cardíaco se desvía hacia la glucólisis anaerobia

para obtener energía. Esto, significa utilizar cantidades enormes de la glucosa sanguínea y al mismo tiempo formación de grandes cantidades de ácido láctico en el tejido cardíaco, probablemente una de las causas del dolor en situación de isquemia del área. Como en otros tejidos, más del 95% de la energía metabólica liberada de los alimentos se utiliza para formar ATP en la mitocondria. El cual, a su vez, transfiere su energía por medio de la membrana mitocondrial. En caso de isquemia coronaria el ATP se desintegra en ADP, AMP y adenosina; Como la membrana celular es permeable a la adenosina, gran parte de ella se pierde por el hialoplasma y pasa a la sangre circulante, se cree que esta adenosina liberada es una de las sustancias que provocan dilatación de las arteriolas coronarias durante la hipoxia coronaria. Sin embargo, la pérdida de adenosina también tiene una consecuencia celular muy grave ya que en media hora de isquemia coronaria intensa (como ocurre en IAM o durante un paro cardíaco) practicamente toda la adenosina base puede perderse en el hialoplasma de las células cardíacas. Además, puede substituirse por una nueva síntesis de adenosina con ritmo de síntesis de solamente 2% por hora de lo normal, Por tanto, cuando un brote de isquemia se prolonga por media hora o más, el alivio de la isquemia coronaria puede llegar demasiado tarde para salvar la vida de las células cardíacas. Este es seguramente una de las causas de muerte celular cardíaca después de isquemia en el miocardio y también una de las más importantes debilidades cardíacas en las últimas etapas del choque circulatorio. (17)

En la actualidad los estudios para evaluar el IAM son: Electrocardiograma, apicocardiograma, vectocardiograma, gammagrafía con pirofosfato de tecnecio, gammagrafía con talio, las determinaciones de las enzimas cardíacas y la prueba de Mioglobina-Lactex. (1)

ELECTROCARDIOGRAMA

Es uno de los métodos para evaluar el estado del corazón en el cual se registra en forma gráfica la corriente eléctrica -- generada por dicho organo (potencial eléctrico), mismo que -- irradia desde ella en todas las direcciones, y al alcanzar la piel, es captada y medida por electrodos conectados a un amplificador y a un registrador de tira de papel. (1)

APFOCCARDIOGRAMA

Estudio que describe un registro gráfico de los movimientos del torax producidos por las pulsaciones cardíacas, de baja frecuencia, en el área precordial.

Un transductor colocado en el torax del sujeto, precisamente en la punta o ápex del corazón, capta dichas pulsaciones y las transforma, de movimiento cinético, a energía eléctrica. Después, un dispositivo de registro, las transforma en ondas, que muestra los fenómenos cardiacos durante la sístole y la diástole. (1)

VECTOCARDIOGRAMA

Estudio que registra variaciones del potencial eléctrico durante el ciclo cardiaco. Sin embargo, la diferencia de este estudio, es que utiliza dos ejes simultáneos en el registro de -- las derivaciones para así obtener una vista tridimensional del corazón. Los vectores que son resultantes del potencial eléctrico poseen dirección, magnitud y polaridad, y se miden tres ejes; el eje X u horizontal, el Y o vertical, y el Z o sagital. El registro simultáneo de los ejes XY producen el plano frontal, entanto que el horizontal es la suma de los ejes X y Z, y el sagital, de los ejes Z y Y.

En dicho estudio, los electrodos aplicados a la piel transmiten los impulsos eléctricos del corazón a un vectocardiógrafo, - instrumento que muestra tres "asas" vectoriales que son PQRS y-T en la pantalla osciloscópica, y que permite el registro fotográfico o directo de los resultados.(1)

GAMMAGRAFIA CON PIROFOSFATO DE TECNECIO

Se utiliza para detectar infarto reciente del miocardio, y - precisar su magnitud.

En ella se acumula un isótopo marcado (Pirofosfato de Tecnecio) administrado por vía endovenosa, en el tejido lesionado - (tal vez al combinarse con el calcio en las células del miocardio que han sufrido daño), con lo cual se forma una "zona caliente" o zona con el isótopo radiactivo captado en el rastreo- hecho con una cámara de centelleo.

Las zonas calientes aparecen en término de 12 horas después - del infarto y se advierten con mayor nitidez después de 48 a 72 horas, para desaparecer después de una semana.(1)

GAMMAGRAFIA CON TALIO

Estudio que evalúa el flujo sanguíneo al miocardio y el estado de las células musculares después de una inyección endovenosa del radioisótopo Talio (el cloruro de talio $TlCl^{201}$). El talio, que es un análogo fisiológico del potasio, se concentra en el miocardio sano, pero no en zonas necróticas o isquémicas, razón por la cual las zonas del corazón con riego normal y las células intactas captan rápidamente el isótopo; las áreas con deficiencia del riego y con células dañadas no captan la sustancia, y en la gammagrafía asumen la forma de "zonas frías" o no marcadas. (1)

ENZIMAS SERICAS EN EL INFARTO DEL MIOCARDIO

Cuando el miocardio sufre daño, como resultado de la obstrucción del flujo sanguíneo coronario, la integridad de las membranas celulares se pierde, lo cual favorece la salida de ciertas sustancias, proteínas entre otras, al medio extracelular. El sistema linfático del corazón las transporta hasta la sangre lo que resulta en la elevación de sus niveles séricos. El laboratorio clínico aprovecha esta circunstancia para apoyar el diagnóstico de infarto del miocardio al detectar elevaciones de algunas sustancias. Así, tradicionalmente en algunos hospitales se sigue empleando la cuantificación de las enzimas Creatincinasa (CK), Transaminasa glutámico-oxalacético (TGO) y la Deshidrogenasa láctica. En la actualidad en los hospitales llamados de tercer nivel como Centro Medico "La Raza", solamente se determinan la enzima CK y su isoenzima CK-MB (Creatincinasa fracción MB) como pruebas auxiliares en el diagnóstico de IAM. La limitante de estas pruebas radica en que dado el alto peso molecular (80,000, 90,000 y 140,000 Daltones respectivamente) de estas enzimas, su difusión es lenta y por ende , lo son sus elevaciones séricas. (32,33)

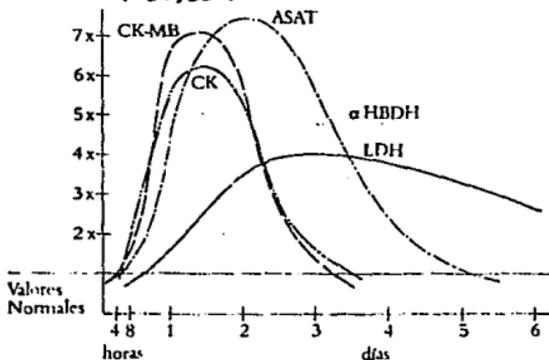


Figura 1 Cinética enzimática después de un IAM. (24)

El tiempo en que empiezan a elevarse los valores séricos son:

CK = 4 a 6 horas

TGO = 12 horas

LDH = 10 a 12 horas

Y sus niveles pico ó de más actividad son:

CK = 20 a 28 horas

TGO = 24 a 48 horas

LDH = 48 a 72 horas (32, 33)

Los niveles de TGO comienzan a elevarse dentro de las 12 -- horas después del infarto , alcanza un pico más de tres veces -- lo normal entre 24 y 48 horas, y gradualmente decaen los valo-- res a lo normal por el 4º a 5º día. Sin embargo, muchas otras -- condiciones también elevan la TGO por ejemplo: hepatitis viral, infarto renal y en cuadros de reacciones tóxicas a medicamentos.

La CK se eleva en forma típica en el infarto del miocardio. Sus niveles séricos se elevan en 4 a 6 horas de ocurrido el infarto. Suele llegar a elevarse de 6 a 7 veces sobre el límite -- superior normal. Los niveles pico se observan entre 20 y 28 ho-- ras posteriores al infarto. Los valores normales se recuperan -- aproximadamente a las 72 horas. La CK posee tres isoenzimas, -- que pueden ser reconocidas electroforéticamente por inmunotitu-- lación y por cromatografía en columna. En cerebro encontramos -- el homodímero (B3), en músculo esquelético el homodímero(MM) y en músculo cardíaco de 20 - 40% de la enzima en forma de hete-- rodímero (MB). La elevación de CK, también se puede observar-- en distrofia muscular, miopatías alcohólicas, delirium tremens, ejercicio muscular, inyecciones musculares, infarto pulmonar, -- edema pulmonar y en hipotiroidismo.(32,33)

La actividad de la LDH se incrementa a las 10 a 12 horas y -- pico se alcanza al segundo o tercer día, y retorna a la normali-- dad entre 10º y 14º días después del infarto.

La actividad de esta enzima puede estar elevada en otras condiciones: enfermedad hemolítica, enfermedades musculares. Por otro lado para evitar interferencias de especificidad de estas enzimas en la interpretación de resultados, se determinan sus isoenzimas como la LDH₁, LDH₂ y la isoenzima CK-MB (específicas de corazón). (32,33)

M I O G L O B I N A

a) Definición y función.

Es una proteína globular pequeña, de peso molecular de -- 17 000 Daltones, tiene conformación tridimensional, constituida por una sola cadena polipeptídica, con 153 aminoácidos, contiene un grupo hemoferroporfirínico, o grupo hemo, experimenta oxigenación y desoxigenación reversible, muestra homología con la hemoglobina de adulto, la primera en músculo y la segunda en -- los eritrocitos. (5)

No solamente actúa almacenando oxígeno, sino que también aumenta la velocidad de difusión del oxígeno a través de la célula. Es un pigmento intracelular (rojo), se presenta en vertebrados e invertebrados. La mioglobina enlaza O₂ más firmemente que la hemoglobina y así procura oxígeno a los tejidos a presión reducida. Es mucho más soluble que la hemoglobina. Esto unido a su menor tamaño, hace que puedan atravesar las membranas glomerulares del riñón. (5,43)

La mioglobina se encuentra en las células del músculo esquelético como en las células del miocardio ambas mioglobinas son inmunológicamente idénticas. (19)

Alguna destrucción, necrosis o isquemia de uno de estos tejidos da origen a la mioglobinemia. También en algunas personas sanas pueden tener un valor mayor de 90 $\mu\text{g/l}$ de mioglobina (el valor normal es menor de 90 $\mu\text{g/l}$), este aumento de mioglobina

se presenta en ejercicio vigoroso, en traumatismos, quemaduras, intoxicaciones graves, insuficiencia renal terminal, distrofia muscular, shock severo, miocarditis, enfermedad infecciosa severa .(29,34)

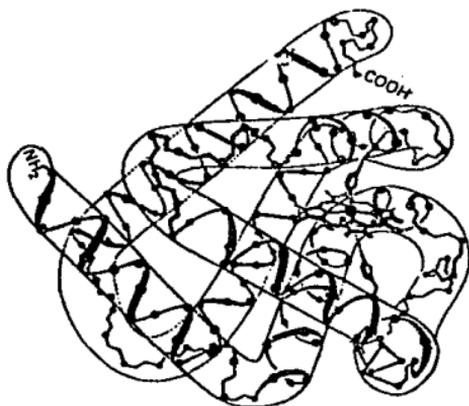


Figura 2 Representación del esqueleto de la estructura terciaria de la mioglobina.(20)

b) Metabolismo

Se han descrito bastante a cerca del metabolismo de la hemoglobina, sin embargo existen otras importantes porfirinoproteínas como: la mioglobina, los citocromos y la enzima catalasa, - que se sintetizan y catabolizan en forma semejante.

Por lo anterior tomamos la síntesis de hemoglobina y la adaptamos para mioglobina. En la figura 3, se muestra en forma simplificada la biosíntesis de la mioglobina, que muestra las etapas que ocurren en la mitocondria y en el citoplasma. (45)

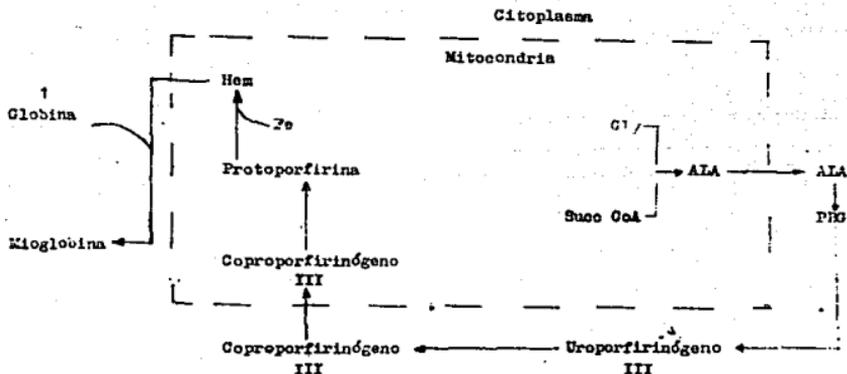


Figura 3 Versión simplificada de la biosíntesis de mioglobina, que muestra las etapas que ocurren en la mitocondria y en el citoplasma. (Gly = Glicina; Succ CoA = Succinil CoA; ALA = ácido gama-aminolevulínico; PBG = porfobilinógeno) (45)

En el primer paso, el aminoácido glicina y el succinil-CoA se combinan en presencia de la enzima sintetasa del ácido gama-aminolevulínico (ALA) y de fosfato de piridoxal (vitamina del complejo B) para formar porfobilinógeno (PBG). Bajo la acción de dos enzimas, la sintetasa uroporfirinógeno I y la sintetasa uroporfirinógeno III, se condensan cuatro moléculas de PBG para formar uroporfirinógeno III. Después de una serie de descarboxilaciones en presencia de la enzima descarboxilasa uroporfirinógeno, el uroporfirinógeno III se convierte en coproporfirinógeno III. Este se convierte en protoporfirina por el sistema enzimático de la descarboxilasa oxidante del coproporfirinógeno. En este punto, bajo influencia de la enzima sintetasa hem, el hierro en forma de Fe^{+2} se introduce en el centro de la estructura porfirínica para formar el hem. En el paso final, la única cadena polipeptídica se combina con un grupo hem para formar la molécula final

cional de mioglobina. (45)

La síntesis de mioglobina tiene lugar en las células de músculo esquelético y células de miocardio.

Cuando la célula esquelética o miocárdica presenta sufrimiento celular o lisis, la mioglobina es liberada. Posteriormente sucede la difusión de la mioglobina hacia el compartimiento sanguíneo, donde es desdoblada principalmente por el sistema fagocítico mononuclear (hígado, bazo). Como se ve en la figura , esta primera etapa tiene como resultado la aparición de bilirrubina y el retorno de hierro y globina a las reservas respectivas en él. Tan pronto la estructura de la mioglobina se rompe y forman los tetrapirroles lineales, se les considera productos de desecho. Luego, el hígado capta la bilirrubina de la sangre y, después de metabolizarla, libera en la bilis los pigmentos resultantes. En los intestinos tiene lugar una serie de reacciones de reducción, formándose bilinógenos que se excretan y transforman en bilinas por exposición al oxígeno. (45)

Chister Sylven , Amako , realizaron experimentos para obtener la cinética de la mioglobina. por lo que se sabe que esta proteína es sintetizada en el músculo esquelético y miocardio para pasar a torrente sanguíneo (41) .

Bywaters Beall y Amako demostraron que la mioglobina estuvo incrementada en el hígado y bazo , lo que produjo un incremento en la excreción de bilirrubinas . Por lo tanto , concluyen que la mioglobina fué parcialmente metabolizada en el sistema fagocítico mononuclear , y es por último excretada o eliminada por el riñon ya en forma de globina y una pequeñísima cantidad en forma de mioglobina (19, 41)

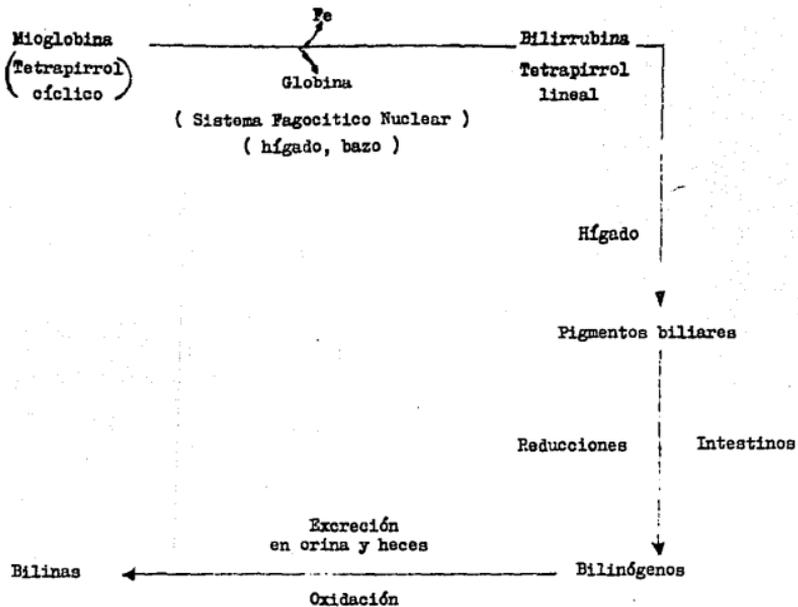


Figura 4 Catabolismo de la mioglobina (45)

J U S T I F I C A C I O N

Debido al incremento de casos de pacientes con sospecha de IAM, el servicio de urgencias del H.G.C.M. "La Raza", se vió en la necesidad de dar un diagnóstico lo más verídico y rápido posible para así dar la mejor terapia.

Se ha visto que existen varios estudios que nos permiten ayudar a dar un diagnóstico de infarto pero en todos existe alguna limitante como es el caso del tiempo de evolución de IAM que se requiere para tener resultados positivos, algunos otros la limitante es el costo, debido al requerimiento de aparatos, material ó personal especializado.

Un paciente con IAM requiere de un cuidado intensivo, por lo que el diagnóstico rápido y certero es valioso.

La prueba de aglutinación de mioglobina presenta una posible solución al problema antes mencionado, además puede minimizar el número de determinaciones de las enzimas : CK, LDH y TGO.

De ahí surgió la necesidad de establecer si la prueba de Mioglobina-Látex puede ser utilizada como recurso para descartar IAM.

O B J E T I V O S

- 1 - Confirmar que la proteína Mioglobina se eleva en el torrente sanguíneo en personas con IAM.
- 2.- Evaluar la prueba de aglutinación Mioglobina-látex como -- prueba para descartar IAM.
- 3.- Comprobar que la prueba de aglutinación de mioglobina puede ser una prueba de tamizaje, para no determinar perfil cardíaco a todos los presuntos IAM.
- 4.- Bajar los costos de laboratorio, por no realizar las determinaciones enzimáticas del perfil cardíaco.

Material y método .

Equipo de Látex-Mioglobina constituido por :

1.- Rapitex-Mioglobina.

Suspensión acuosa de partículas de polystyrol con anticuerpos absorbidos contra la mioglobina. Que detecta la mioglobina en una concentración de 100 ± 20 ug /l y aún mayor.

2.- Suero control positivo de mioglobina .

Para rapitex-mioglobina es un suero humano líquido , estabilizado , que contiene 140 ug de mioglobina por litro - (± 20 %) .

3.- Suero control negativo de mioglobina .

Para rapitex-mioglobina es un suero humano líquido , estabilizado , que contiene menos de 50 ug de mioglobina por litro .

4.- Solución de absorción .

Se compone de una solución de anticuerpos anti-factor reumatoide . Neutraliza aproximadamente 400 UI / ml

5.- Material de laboratorio.

DETERMINACION DE MIOGLOBINA POR AGLUTINACION

Esta determinación es una prueba cualitativa. La reacción - inmunológica entre la mioglobina y los anticuerpos contra la - mioglobina fijados a partículas de látex, en caso de concentración elevada de mioglobina (- 90 ug/l), produce una aglutinación visible de partículas de látex (resultado positivo).

Los valores de referencia para mioglobina son:

para mujeres de 3 a 76 ug/l

para hombres de 12 a 78 ug/l.

Las muestras de suero y los reactivos se trabajaron a la -- temperatura ambiente.

Se colocaron 50 ul de suero problema y 10 ul de solución de absorción sobre un campo de la placa de prueba. Manteniendo los goteros con la apertura perpendicular a la placa de prueba ; -- las gotas deben caer libremente. Como control para cada muestra se debe usar 50 ul de sueros control positivo y negativo.

Bajo estas condiciones se mezcló con movimiento rotatorio el rapitex-mioglobina y se colocaron aproximadamente 25 ul junto a la gota de suero/ suero solución de absorción (o suero control) se mezcló bien con una varilla cubriendo más o menos dos tercios del campo de reacción. En seguida se movió la placa rotándola - durante 3 minutos.

La descripción de la técnica de mioglobina se muestra en la figura

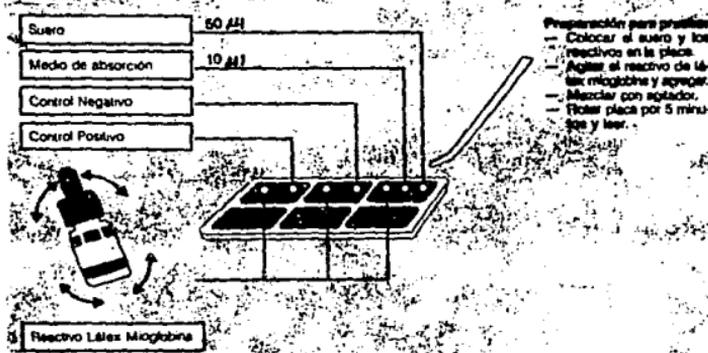


Figura 5 Descripción de la técnica de mioglobina

VALORACION

En presencia de un infarto cardíaco la mayoría de los sueros reacciona dentro de los tres minutos con resultado claramente positivo.

A fin de no pasar por alto los resultados de las muestras -- debilmente positivas cuyos valores se encuentran en la zona límite (aproximadamente 80 a 120 $\mu\text{g}/\text{l}$), se continuó rotando la placa de prueba durante dos minutos más. Se repitió la prueba con una nueva muestra de suero una a dos horas más tarde, del mismo paciente.

La intensidad de la reacción en las muestras positivas pueden compararse con las del suero positivo de mioglobina solamente - si a éste también se le agrega la solución de absorción.

Una aglutinación clara indicó normalmente un contenido de - mioglobina de $100 \pm 20 \mu\text{g}/\text{l}$ y mayor aún.

FUENTES DE ERROR

Muestras muy lipémicas de suero o plasma no deben ser examinadas con Rapitex-Mioglobina pues existe la posibilidad de reacciones inespecíficas.

Normalmente la fase de absorción de la prueba es suficiente para impedir reacciones positivas falsas, siempre que el factor reumatoide no sobrepase un determinado nivel (aproximadamente 400 UI/ml en el test de Waaler-Rose). Sin embargo, el factor reumatoide en razón de su heterogeneidad, pueden ocasionalmente provocar una aglutinación inespecífica de las partículas de látex, a pesar de que la absorción haya sido eficaz. Si lo

Si los resultados se leen después de transcurridos 5 min., - puede aparecer una falsa reacción positiva, por ejemplo, provocado por desecación.

M A T E R I A L B I O L O G I C O

El material biológico fué obtenido de 50 sueros de personas donadoras de sangre , del banco de sangre del H.G.C.M. " LA - RAZA " para obtener el grupo control normal con pacientes sanos y 49 sueros de personas de los dos grupos problema las cuales presentaban la enzima CK elevada

.Alguna persona llegó a presentar 5 días de evolución . Estos sueros se obtuvieron en dos laboratorios: 1) Unidad Coronaria del Hospital Centro Médico y 2) Servicio de urgencias del H.G.C.M. " LA RAZA " , para ser evaluados por separado a través de las pruebas utilizadas para el diagnóstico .

Se obtuvieron 2 muestras de recién nacidos con CK elevada , pero por tener diagnóstico de hipoxia y traumatismo al nacer se descartaron .

Al grupo problema (personas con IAM) se les preguntó edad, sexo , tiempo de evolución del infarto , y en el laboratorio se otorgó el valor de la CK .

Los sueros fueron trabajados el mismo día de su obtención - después de ser determinada su enzima (3 a 5 horas) .

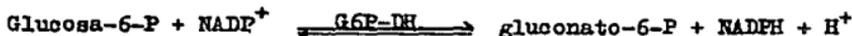
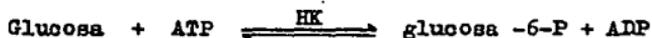
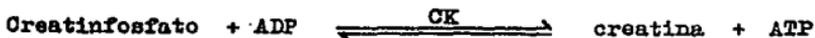
Estos sueros no presentaron , hemólisis, lipemia ni ictericia.

METODO PARA DETERMINACION DE CREATINICINASA (CK)

Método

" Método estándar optimado " de la Sociedad Alemana de Química Clínica . (Lakeside)

Fundamento de la prueba .



Método de determinación .

Longitud de onda : 365 nm

Cubeta : 1 cm de paso de luz

Temperatura de la medición : 37 °C

Técnica .

Depositar 0.05 ml de muestra (suero) en el vial de reactivos . Mezclar bien , dejar estar 1 min. a 37 °C . Verter la solución en una cubeta . Leer la extinción (absorbancia) inicial y disparar simultáneamente el cronómetro . Repetir las lecturas exactamente 1, 2 y 3 min. después .

De las diferencias de extinción por minuto (AE/min.) se toma el valor medio y se pone en el cálculo .

Cálculo.

$$U/l (37 \text{ °C }) = 14571 \times \text{AE}_{365 \text{ nm/min.}}$$

Valores de referencia.

CK hombres 195 U/l

CK mujeres 170 U/l

RESULTADOS

La incidencia del IAM con respecto al sexo en nuestros pacientes fué : pacientes masculinos 69.4% (34) con un promedio - en su edad de 50 años , para el sexo femenino del 30.6% (15) -- con promedio de edad de 63 años (tabla III).

La incidencia del IAM con respecto a la edad en los pacientes fué : menores de 50 años del 24.5 % (12 pacientes) y mayores de 50 años del 63.3% (31 pacientes) (tabla II).

Los resultados para el grupo control normal de 50 sueros -- de personas "sanas" (48 hombres y 2 mujeres) fueron : 43 sueros (86%) presentaron aglutinación negativa a mioglobina y 7 sueros (14%) aglutinación positiva. (tablas Ia y Ib).

Los resultados para la prueba de aglutinación en latex de mioglobina para los 49 pacientes con presunto o confirmado IAM fué : aglutinación positiva en 39 casos (80%) , aglutinación - negativa en 10 casos (20%) (tabla IV).

Tabla Ia.- Grupo control normal para la prueba de mioglobina.

Sexo	No. de pacientes del grupo control	%
Masculino	48	96
Femenino	2	4
	Total 50	100

Tabla Ib .- Resultados del grupo control normal para la prueba de mioglobina.

No. de pacientes del grupo control	%	Prueba de Mioglobina
43	86	-
7	14	+
Total 50	100	

Tabla II .- Incidencia del I.A.M. con respecto a la edad incluyendo hombres y mujeres .

Edad en año	No. de pacientes	%
Menor de 50	12	24.5
50	6	12.2
Mayor de 50	31	63.3
Total	49	100.0

Tabla III.- Incidencia del I.A.M. con respecto al sexo .

Sexo	No. de pacientes	Intervalo en años	Promedio en años	%
Masculino	34	34 - 81	49.8	69.4
Femenino	15	47 - 84	63.2	30.6

Tabla IV.- Resultados de la prueba de mioglobina en 49 pacientes con I.A.M. .

	Prueba Positiva	Prueba Negativa
No. de pacientes	39	10
%	80	20

De los 39 sueros que presentaron prueba positiva a mioglobina se observa que el tiempo de evolución de infarto va de 2 horas a 120 horas (tabla V_I) .

Y para los 10 sueros con prueba negativa de mioglobina se observó un intervalo de evolución de infarto de 48 horas a 96 horas (tabla V) .

Tabla V .- Presentación del número de casos con relación a su I.A.M. dado en horas para la prueba negativa de mioglobina .

Tiempo de evolución del I.A.M. en horas .	No. de casos
48	3
60	2
72	3
96	2

Tabla VI.- Presentación del número de casos con relación a su I.A.M. dado en horas , para la prueba positiva de mioglobina .

Tiempo de evolución del infarto en hrs.	No. de casos
2	1
3	2
4	3
6	3
9	2
10	3
12	4
16	1
21	1
24	3
33	1
36	1
48	10
72	3
120	1

RECHAZO DE RESULTADOS.

Para el intervalo de tiempo que se tiene para la prueba positiva de mioglobina, se observa que este es muy amplio (de 2 a 120 horas), pero también se observa que sólo hay un dato de 2 horas y un dato de 120 horas por lo que se requiere de un criterio estadístico para rechazar o incluir estos datos.

Se procedió a ordenar los datos en orden creciente y después se calculó la media, en este paso no se debe incluir el dato que se quiere evaluar (2 ó 120 horas). (3)

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}$$

Después se escribe la reproductibilidad de cada dato, se expresa por su desviación, D, que es la diferencia entre un dato obtenido, O, y la media aritmética, M, de todos los datos (incluyen do el dato a evaluar); esto es.

$$D = O - M$$

Posteriormente se calcula la media desviación:

$$\bar{D} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}$$

Si la diferencia del dato a evaluar corresponde a una desviación de cuatro veces mayor al valor de la desviación m'dia, dicho valor debe rechazarse definitivamente: en caso contrario, debe conservarse. (3)

$$D_{\text{dato a evaluar}} = 4 (\bar{D}) = \text{rechazar}$$

Rechazo de los resultados que corresponden a las 2 y 120 - horas de la prueba positiva de mioglobina , en función de la desviación media .

Para las 2 horas.

Horas	No. de casos	Desviaciones
2	1	(27.6)
3	2	53.2
4	3	76.8
6	3	70.8
9	2	41.2
10	3	58.8
12	4	70.4
16	1	13.6
21	1	8.6
24	3	16.8
33	1	3.4
36	1	6.4
48	10	184.0
72	3	127.2
120	1	90.4

Media para 38 valores : 29.6

Desviación media : $837 \div 38 = 22$

La desviación 27.6 en estudio es menor de cuatro veces 22, desviación media de los demás valores. Por tanto no se debe rechazar el valor de 2.

Para las 120 horas.

Horas	No. de casos	Desviaciones
2	1	24.5
3	2	47.0
4	3	67.5
6	3	61.5
9	2	35.0
10	3	49.5
12	4	58.0
16	1	10.5
21	1	5.5
24	3	7.5
33	1	6.5
36	1	9.5
48	10	215.0
72	3	136.5
120	1	(93.5)

Media para 38 valores : 26.5

Desviación media : $734 \div 38 = 19.3$

La desviación 93.5 en estudio es mayor de cuatro veces 19.3, desviación media de los demás valores . Por tanto se debe rechazar el valor de 120 .

Tabla VII .- Comparación de las medias de CK y tiempo para las pruebas de mioglobina .

Prueba	\bar{X} de CK (UI/l)	\bar{X} de tiempo (hrs.)
+	559	26.5
-	481	67.0

Por último se compara la media de CK y el tiempo de evolución del I.A.N. con respecto a la prueba positiva o negativa. Para saber de este modo si la prueba de mioglobina puede descartar o no el I.A.N. .

Evaluación de la prueba de mioglobina como prueba diagnóstica en base a probabilidades .

La tabla de cuatro casillas para evaluar la prueba .

Objetivos de la prueba:

- proporción de enfermos que detecta (Sensibilidad)
- proporción de sanos clasificados falsamente como positivos (16)

Prueba	Enfermos	Sanos
+	A	B
-	C	D

Sensibilidad.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{A}{A + C} \times 100$$

A= enfermos con infarto y prueba de mioglobina positiva .
C= enfermos con infarto y prueba de mioglobina negativa.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{39}{39 + 10} \times 100$$

$$= 79.59 \%$$

Especificidad.

$$\text{Especificidad} = \frac{D}{B + D} \times 100$$

D = sanos con prueba de mioglobina negativa.

B = sanos con prueba de mioglobina positiva.

$$\text{Especificidad} = \frac{43}{7 + 43} \times 100$$

$$= 86.0 \%$$

Valor predictivo.

$$\text{Valor predictivo} = \frac{A}{A + B} \times 100$$

$$\text{Valor predictivo} = \frac{39}{39 + 7} \times 100$$

$$= 84.78 \%$$

Prevalencia de enfermedad (%).

Para calcular el valor predictivo con relación a la prevalencia (Teorema de Bayes)

$$P (E/\text{positivo}) = \frac{P (\text{positivo} / E) \times P (E)}{P (\text{positivo} / E) \times P (E) + (\text{positivo} / \bar{E}) \times P (\bar{E})}$$

donde ,

$P (E/\text{positivo})$ = probabilidad de tener la enfermedad dado el hecho de ser positivo a la prueba , o sea : el valor predictivo de la misma .

$P (\text{positivo}/E)$ = probabilidad de ser positivo a la prueba , - dado el hecho de ser enfermo, es decir , es la proporción de positivos entre los casos, o sea : la sensibilidad de la prueba.

$P (E)$ = probabilidad de estar enfermo ; este término es la prevalencia de la enfermedad .

$P (\text{positivo}/\bar{E}) P (\text{positivo}/\bar{E})$ = probabilidad de ser positivo a la prueba , dado el hecho de no tener la enfermedad ; o sea , es la proporción de positivos entre los sanos ; este valor es igual al menos la especificidad de la prueba .

$P (\bar{E})$ = probabilidad de no estar enfermo. (16)

DISCUSION

El estudio de evaluación de la prueba de aglutinación para --- mioglobina se inicio con un grupo control normal , el cual consiguió en 50 sueros de donadores de sangre del H.G.C.M. " La Raza", donde fueron valorados clínicamente por médicos en turno , como - personas sanas.

Del grupo control normal se esperaba obtener que las determinaciones de mioglobina dieran pruebas negativas (por ser personas sanas) lo cual no sucedió . De éste grupo control , 7 casos presentaron prueba positiva ; de éste se pensó que era debido a que realizaban algún tipo de ejercicio vigoroso como lo describe la - literatura. Este hecho fué corroborado al interrogar a 6 de ellos no siendo así con la séptima persona , la cuál padecía una enfermedad del hígado.

Por lo tanto se puede decir que la prueba de aglutinación de - mioglobina puede dar resultados falsos positivos a IAM, en aquéllas personas con un valor mayor a 90 ug/l de mioglobina ; éste -- aumento de mioglobina se presenta ; cuando se realiza ejercicio - vigoroso, en traumatismos , quemaduras, intoxicación alcohólica grave, insuficiencia renal terminal, distrofia muscular, shock ag - vero, miocarditis y enfermedad infecciosa severa .

Para conocer la edad en que se presenta más el IAM, se formaron tres grupos : los menores a 50 años, los que son de 50 años y los mayores a 50 años.

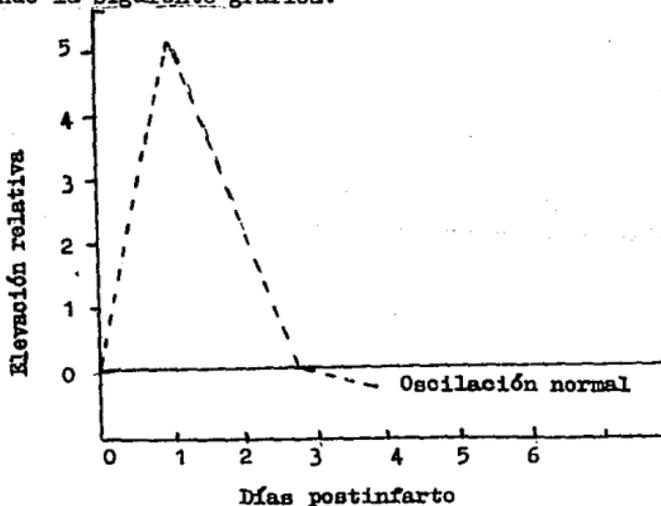
Lo cual muestra mayor incidencia de infarto después de los 50 años (63 %) . Además otra cosa importante sobre la edad es que entre los pacientes con menor edad de 50 años , hubo un caso de 34 años , lo que indica que a edad más temprana ya existen problemas que antes no se presentaban a esta edad.

Con respecto al sexo , se presenta más frecuentemente en - hombres que en mujeres. Además la edad promedio de las mujeres es 63 años , por lo tanto es más probable que una mujer sufra un infarto después de los 50 años. La edad promedio para el -- hombre fue de 49.8 años, Esto es que la probabilidad de in-- farto es mayor a los 50 años.

Para los grupos problema , la mioglobina dió aglutinación - en el 80% y no aglutinación en el 20%.

Para poder esclarecer la variación de los resultados obte-- nidos para los grupos problemas, se procedió a ordenar los resul-- tados en función al tiempo de evolución del IAM , lo cual puso de manifiesto que para el 80 % de casos de aglutinación el -- tiempo después del IAM fué de 26.5 horas , para el 20 % de no aglutinación fué de 67 horas, en ambos casos el promedio.

Si observamos el tiempo promedio en que la prueba de mioglo bina nos da resultados positivos a las 26.5 horas , considera-- mos entonces que el infarto está inicial . Además si fijamos - la atención en el promedio de la CK (559 UI/l*) , nos confir-- ma entonces que la CK va en aumento , esto se puede apreciar - mejor viendo la siguiente gráfica:



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Cuando todavía los valores de CK son altos ($X = 481 **$) -- para la no aglutinación de mioglobina , pero han pasado el pico máximo de la gráfica, entonces la prueba de mioglobina es negativa. Por lo tanto si los valores de CK van disminuyendo hasta los valores normales , él paciente está en plena recuperación.

Se obtuvo un caso de 2 horas y 19 casos menores de 24 hrs de evolución de IAM que detectaron mioglobina, esto favorece a la prueba de mioglobina ya que detecta un posible IAM en poco tiempo de evolución que es lo que pretende esta prueba.

Su duración promedio de elevación obtenido fué de 26.5 hrs. Se detectaron pruebas positivas hasta las 72 horas, este último resultado es mayor al reportado en la literatura, debido probablemente a la edad, tamaño de infarto ó estado físico del paciente.

Se habla de sensibilidad del reactivo cuando nos referimos a que concentración de mioglobina mínima se detecta (en este caso es 80 ug/l), y si decimos que tan específica es la prueba, nos referimos a que si la prueba nos presenta prueba cruzada con otra protefna o metabolismo (para la prueba de mioglobina debe estar libre de factor reumatoide). Pues bien estas son características que nos ayudan a conocer el reactivo pero también existen estas minimas palabras en estadística para poder valorar una prueba en su funcionamiento como prueba diagnóstica. Así la sensibilidad nos dice que proporción de enfermos detecta la prueba de mioglobina.

Si consideramos que C (enfermos de IAM y prueba negativa)-
fué tomado de las pruebas de personas con IAM pero en etapas
de recuperación, cuando la mioglobina ha sido eliminada por el
organismo, nos damos cuenta de que nuestra sensibilidad va a va-
riar, puesto que todas las pruebas positivas se presentan en la
etapa inicial al IAM, podemos ver la sensibilidad de la prueba
para etapa inicial al IAM es del 100% puesto que C se transfor-
maria en cero. Esto me indica que la prueba si funciona para
descartar IAM. (ver pág. 34)

La especificidad me va decir que proporción de sanos se -
clasifican falsamente como enfermos.

Lo que me indica que en cuanto se tenga una prueba positi-
va no esta confirmando infarto al miocardio porque existen o-
tras causas como el ejercicio vigoroso que dan también pruebas
positivas. Pues bien del grupo control 86% son clasificadas pa-
ra esta prueba como sanas y 14% como personas con mioglobina e-
levada.

Por último se tiene otro parametro que nos ayuda a evaluar
esta prueba y este es el valor predictivo; que me va a dar la
probabilidad de tener la enfermedad dado el hecho de ser positi-
va la prueba.

El valor calculado para la prueba de mioglobina-látex fué de
85 % lo que acepta tener un margen de error de un 15 % . Esto -
se descubre con el grupo control normal , que se presentaban -
falsos positivos y con los grupos problema vemos que la prueba
no da falsos negativos en las primeras horas de infarto ya que-
en personas que sufren un IAM eliminan la mioglobina primero -
que la CK , y así dar prueba negativa a mioglobina antes que la
CK regrese a los valores normales .

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

- 1.- La protefna mioglobina se detectó en el 80% de los casos de IAM
- 2.- Debido a que la prueba de mioglobina-látex da pruebas falsas positivas, no debe utilizarse como prueba definitiva para el diagnóstico de IAM.
- 3.- La prueba de aglutinación de mioglobina-látex es una prueba rápida y facil de realizar, la cual no requiere de mucho material, aparatos ni personal muy especializado para poderla realizar.
- 4.- La prueba presentó una sensibilidad del 79.59 %, una especificidad del 86% y un valor predictivo del 85%, por lo que , esta prueba puede ser implantada en el laboratorio de urgencias para descartar IAM.
- 5.- Debido a que en las primeras horas de infarto lá prueba de - mioglobina-látex resutarón positivas , podemos decir que , - la prueba descarta IAM.
- 6.- Esta prueba sirve como filtro para no realizar las pruebas - del perfil cardiaco a todos los presuntos IAM, lo cual da un ahorro considerable a los laboratorios institucionales.

G L O S A R I O

- 1.- Especificidad : nos dice que porción de sanos se clasifican falsamente como enfermos.
- 2.- Glucólisis : primera fase de la secuencia de reacciones que degradan la glucosa en ácido pirúvico (en la respiración) o en ácido láctico (en la fermentación) , con la producción de energía .
- 3.- Hialoplasma : parte transparente e indiferenciada del citoplasma celular ; posee estructura de gel y su composición es heterogénea (proteínas , lípidos , aminoácidos , etc.).
- 4.- Hipoxia : disminución del oxígeno en los tejidos o en la sangre .
- 5.- Infarto agudo al miocardio : proceso necrótico visceral que aparece por falta parcial o total de riego sanguíneo del músculo cardíaco , debido a la oclusión de un vaso coronario o trombosis del mismo o por espasmo prolongado de una rama arteroesclerótica.
- 6.- Isquemia : déficit de la irrigación sanguínea de un tejido u órgano .
- 7.- Metabolismo : literalmente quiere decir " Cambio " , se usa para referirse a todas las transformaciones químicas y energéticas que ocurren en el organismo. Costa de dos fases una llamada Catabolismo y otra llamada Anabolismo.
- 8.- Sensibilidad ; nos dice que porción de enfermos detecta la prueba .

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

- 1.- Dr. A Krupp Marcus , Dr. Milton & Chalton . Manual de -
Diagnóstico Clínico y de Laboratorio. 1986. Ed. El Manual
Moderno S. a. de C. V. Méx. D. F. . Capítulo VIII, pág. -
225-235 .
- 2.- Amako, T. , Koga, J. Kobayashi, A. Urakad S. y Tokumaga,
J. . Experimental investigation of the metabolism of myo--
globin . 1963. Kyushu J. Med. Sci. 14, 227.
- 3.- Ayres H. Gilbert. Análisis Químico Cuantitativo . 1978 . -
Ed. Harla . pág. 129,130,131.
- 4.- Bahem, M.G. et. al.. Myoglobi-latext Dtsch . 1983. med. -
Wschr. 108,1190-94 .
- 5.- Bohinski Robert C. Bioquímica. 1978. Ed. Fondo Educativo -
interamericano . Capítulo V , pág. 133-138 .
- 6.- Braunwald . Tratado de Cardiología . 1990. 3º edición. Ed.
Interamericana Mc Graw Hill . Vol. I y II .
- 7.- Bywaters . E. G. L. Beall. Crush injuries wit impairment -
of renal function . 1941. Brit. med. J.i.,427 .
- 8.- Chapalle, J.P. , Albert, A. Smeets, J.P. , Boland, J. Heng
shem, C. y Kulbertus , H. E. Serum Myoglobin determination
in the assessment of acute myocardial infarction . 1982. -
Eur Heart J. 3, 122 .
- 9.- Clifford Kimber Diana, Carolyn E. Gray . Manual de Anato -
mía y Fisiología . 1976. Ed. La Prensa Médica Mexicana .
Capítulo XI y XII, pág. 139,140,313-327,370-399.
- 10.- Clínicos de Puebla . Utilidad de la detección de mioglobi
na en el diagnóstico de infarto agudo al miocardio clínico
y laboratorio. 1986. Boletín 4 de mayo .
- 11.- Davidsohn, I. y J. Henry . Todd-Sanford . Diagnóstico Clí
nico por el laboratorio. 1978. 6º Edición . Ed. Salvat .
- 12.- Dr. Divo Alejandro. Microbiología Médica . 1971. 3º Edi -
ción . Ed. Interamericana .
- 13.- Farreras Valentín . Medicina Interna. 1978. Ed. Marín S.
A. Tomo I .

- 14.- Dr. Franco Salazar Guillermo . Electrocardiografía elemental. 1979. 1° Edición . Ed. Científico-Técnica. pág. - 3-16, 207-221 .
- 15.- Gary Gilkenson, et. al. . Detection of myoglobin by radioimmunoassay in human sera : Its usefulness and limitations as an emergency room screening test for acute myocardial infarction . 1978. Am. Heart J. January 95(1)70-77 .
- 16.- Guerrero Rodrigo V.M.D. Dr. P.H. , Carlos Luis González , Ernesto Medina . Epidemiología . 1978. Ed. Fondo Educativo Interamericano . Capítulo XIV pág. 174-183 .
- 17 .- Guyton Arthur . Fisiología Humana . 1983 . Ed. Interamericana.
- 18.- Harrison T. Randolph , J. Joseph Reeves . Enfermedades - Isquémicas del Corazón . 1970 . Ed. Salvat.
- 19.- Heinz Drexel , et. al. Myoglobinemia in the early phase - of acute myocardial infarction . 1983 . Amer. Heart J. - vol.105, No. 4 . pp.642-651 , April .
- 20.- Hill W. John , Dorothy M. Feigl. Química y Vida , 1986. Ed. Publicaciones culturales, S.A. de C.V. pág. 588.
- 21.- Holman B. Leonard, Michael Lesch , Franklin G. Zweiman , - John V. Temte , Bernard Lown y Richard Gorlin . Prueba - directa rápida del infarto al miocardio . 1987 . Tribuna médica, marzo 7-9 .
- 22.- Klusek Helen , Hamilton M. B. Rose . Diagnóstico Clínico- 1986 . Ed. Interamericana . Capítulo XXVIII , pág. 939-948.
- 23.- Knud Nørregaard-Hansen , Jørgen Hangaard & Bent Nørregaard-Pedersen . A rapid latex agglutination test for detection of elevated levels of myoglobin in serum and its value - in the early diagnosis of acute myocardial infarction . - 1984 . Scand . J. Clin. Lab. Invest. 44,99-103 .
- 24.- Koch C. D. . Diagnostik des Myzinfarktes Internist Praxis ; 1979 ; 19,455-466 .

- 25.- Kuskelo, P. Kekki, M. y Wager, O. . Kinetic behaviour - of 131 I-labelled myoglobin in human beings. 1967. Clin. Chim. Acta , 17,339 .
- 26.- Lawrence Kagen, M. D. et. al. . Serum myoglobin in myocardial infarction : The "Staccato phenomenon " . 1977 . The Am. J. Med. 62:86-92 January .
- 27.- Lehninger , A. L. . Bioquímica . 1978.. 2º Edición. Ed. - Omega S.A. Barcelona . pág. 112-114 .
- 28.- L. Mourey U. . Manual de procedimientos y valores de referencia . 1983 . Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez . México , D. F. .
- 29.- M. J. Stone et. al. . Serum myoglobin level as diagnostic test in patients with acute myocardial infarction . 1977 . Britishheart J. 39,375-380 .
- 30.- Nørregaard-Hansen ,K., Lind , K. E. Lud. vigsen , Gu & - Nørregaard-Pedersen N,B. Serum myoglobin compared with creatinekinase in patients with acute myocardial infarction. 1980 . Acta med. Scand , pp. 207,265 .
- 31.- Nørregaard-Hansen, K. & Nørgaard-Persen, B. . Rapid and - sensitive radioimmunoassays . 1979 . Scand J. Clin. Lab. Invest. 39, 525 .
- 32.- Ochoa Rojo Ernesto . Enzimología Diagnóstica. 1984.Manual. Práctico de Laboratorio Clínico . Sistemas IMC-México D. F.
- 33.- Ochoa Rojo Ernesto . Interpretación de resultados de Laboratorio. 1984. Manual Práctico de Laboratorio Clínico. Sistemas IMC. México D.F. .
- 34.- P. Ajit Varki, M.D. . Serum myoglobin in acute myocardial infarction: A clinical study and review of the literature. 1978. American Heart Journal. November. 96 , 5 .
- 35.- Reichlin,M., Copley , D. & Klocke . Rapid radioimmuno - assay for serum myoglobin . 1980 . Am. J. Physiol. 239, - H 565 .

- 36.- Reichlin, M. , Hay , M. & Levine I. . Immunochemical studies of hemoglobin and myoglobin and their globin moiety . 1963 . B. , Biochemistry . 2 , 971 .
- 37.- Roxin , L-E , Venge , P. & Wide , L..A fast and sensitive radioimmunoassay of human myoglobin for use in the early diagnosis of heart infarction . 1980. Clinica Chim. Acta - 107, 129 .
- 38.- Stuar J. Baun . Introducción a la Química Orgánica y Biología . 1981 . Ed. C.E.C.S.A. , Méx. . pág. 376-378 .
- 39.- Dr. Stauntons West Edward . Bioquímica Médica . 1980. -- 4º Edición . Ed. Interamericana . pág. 463-465, 485-486, 248 .
- 40.- Sylven , G. & Bendz , R. . Myoglobin , creatinekinase and its isoenzymes MB in serum after acute myocardial infarction . 1978 . Europ. J. Cardiol 814,515 .
- 41.- Sylven Christer . The kinetics of myoglobin in old volunteers and in patents with acute myocardial infarction . - 1978 . Scand J. Clin. Lab. Invest. 38,561-565 .
- 42.- T. G. Donald , M. J. Cloonan, Cynthia Neace . Excretion - of myoglobin in urine after acute myocardial infarction . 1977. British Heart J. 39,29-4 .
- 43.- Thorpe, Bray James . Bioquímica. 1984 . 9º Edición .Ed. - C.E.C.S.A. .pág. 126-129, 427,436 .
- 44.- Tomm L. Carl , M.D. et. al. Serial Myoglobin & CPK analysis as an indicator of uncomplicated myocardial infarction size and its use in assessing early infarct extension . 1980 . American Heart Journal February 99,149-154 .
- 45.- Dr. Toporek Milton . Bioquímica . 1985. 3º Edición . Ed. Interamericana S. A. de C.V. Méx. D.F. . Capítulo V, pág. 382-391 .