

**CONTRIBUCIÓ A L'ESTUDI DE L'HEMOSTÀSIA
EN MALALTS HEPÀTICS ***

pel doctor

FREDERIC SUNYER i CASADEVALL

Palafrugell (Baix Empordà)

* Premi August Pi i Sunyer, de l'Institut d'Estudis Catalans, 1976.

JUSTIFICACIÓ

Dos han estat els principals motius que ens han mogut a preparar aquest treball sobre estudi de l'hemostàsia en malalts afectats d'hepatopaties.

La síntesi hepàtica de les proteïnes que intervenen en el fenomen de la coagulació i l'alteració de l'hemostàsia com a conseqüència de la pèrdua de la capacitat de síntesi hepàtica envers aquests factors proteics de la coagulació, n'ha estat un.

L'altre ha estat la pràctica durant molts anys d'una tècnica de característiques tan especials per a l'estudi de l'hemostàsia com és la tromboelastografia. Aquest temps de pràctica ens ha demostrat que a fi de treure'n un coneixement tan afinat de l'estat de l'hemostàsia, cal practicar el tromboelastograma en tres modalitats, és a dir fent un tromboelastograma amb sang total citratada (STC), plasma ric en plaquetes (PRP) i plasma desproveït de plaquetes (PDP), i no d'una manera rutinària amb una sola determinació.

En principi, doncs, la nostra intenció era l'estudi tromboelastogràfic fet per triplicat (PRP, STC i PDP). Posteriorment, i en uns quants casos fets concretament en els malalts d'hepatitis vírica, en trobar en el tromboelastograma unes alteracions de tipus plaquetari ben clares, hem afegit a les determinacions, i formant part original del nostre treball, l'estudi de l'agregabilitat plaquetària pel mètode fotomètric de Born. Presentem, doncs, la nostra experiència en un grup de 16 malalts amb cirrosi, 11 malalts amb icterícia obstructiva i un grup de 18 malalts amb hepatitis vírica en tres fases de la malaltia que coincideixen aproximadament amb l'inici, el període mitjà i el període final de la malaltia.

INTRODUCCIÓ

Hemostàsia i coagulació

La fluïdesa és la principal característica fisiològica de la sang que li permet complir la seva missió a l'organisme.

Aquesta fluïdesa és, malgrat tot, un seriós inconvenient en cas d'alteració de l'arbre vascular, ja que permetria que la sang es perdés fàcilment a l'exterior.

Tallar una hemorràgia produïda per lesió que afecti el sistema vascular, requereix posar en joc una sèrie de mecanismes que assegurin la formació d'un coàgul a les parets del vas lesionat, que privi la pèrdua de sang a l'exterior i que permeti alhora la recuperació del teixit lesionat.

La formació d'aquest coàgul és un fenomen complex i necessita el concurs de factors de tipus vascular, cel·lular i plasmàtic, i a més —i molt important—, ha de quedar localitzat en el lloc precís sense estendre's a la massa sanguínia restant.

Aquest mecanisme, que com dèiem és una de les propietats més característiques i importants de la sang, és l'*hemostàsia*.

Massa sovint han estat considerats com a sinònims els conceptes d'*hemostàsia* i *coagulació*. Avui dia hom coneix massa coses importants en l'*hemostàsia*, per a limitar el seu estudi al fenomen pur i simple de la *coagulació*.

Hemostàsia

És el fenomen de defensa per mitjà del qual l'organisme s'oposa *in vivo* a tota pèrdua de sang per alteració o per fractura dels vasos.

Coagulació

És la part de l'*hemostàsia* que pot ésser observada *in vitro* i comprèn un conjunt de fenòmens de tipus enzimàtic que acaben en el pas d'una proteïna plasmàtica, el fibrinogen, a una proteïna insoluble, la fibrina, que juntament amb els elements cel·lulars de la sang forma el veritable coàgul.

Un estudi a fons de l'*hemostàsia* i de la *coagulació* és impossible sense relacionar-lo amb altres mecanismes de tipus homeostàtic, com és ara els lligats amb la immunitat, inflamació, sistema calicreïna-cinina, complement i altres.

Ens limitarem, però, com a breu introducció al nostre treball, a estudiar les fases principals de l'*hemostàsia* amb un criteri més aviat analític.

Aquestes fases són un xic arbitràries puix que els diferents mecanismes actuen moltes vegades quasi d'una forma simultània; però aquesta divisió és, malgrat tot, necessària per a l'estudi analític.

Els elements principals que intervenen en l'*hemostàsia* fisiològica són tres: el sistema vascular, les plaquetes i un grup de factors plasmàtics de tipus proteic juntament amb el Ca^{++} i el Mg^{++} .

Aquests elements actuen en tres fases bastant ben definides:

- Una fase a nivell purament vascular.
- Una fase a nivell cel·lular (plaquetari).
- Una fase a nivell plasmàtic (coagulació).

1. Fase vascular:

Actua d'una manera purament mecànica i consisteix en una vasoconstricció immediata i breu dependent del sistema nerviós central, i una altra vasoconstricció més llarga per efecte de certes substàncies vasoactives alliberades per les plaquetes ja adherides a la superfície lesionada i també per acció de les suprarenals (adrenalina, noradrenalina i serotonina)¹¹.

Poden influir també en aquesta fase el xoc i la inflamació local amb edema a les zones properes a la lesió, amb hipotensió i disminució del dèbit sanguini²⁶.

2. Fase cel·lular:

Actua quasi conjuntament amb la fase vascular i té dos temps ben diferenciats.

Un temps d'adhesió de les plaquetes a les fibres de collagen del teixit subendotelial. Adhesió molt ràpida, independent de tots els factors de la coagulació coneguts, que sembla deguda a forces de tipus electrostàtic¹¹.

Un segon temps d'agregació que porta a la formació del coàgul blanc impermeable (trombus blanc) que després és estabilitzat per la trombina i forma un veritable trombus blanc impermeable, i llavors té lloc una reacció d'alliberament (*release*) de substàncies que intervindran activament en tot el fenomen de l'hemostàsia: serotonina (5-hidroxitriptamina), adrenalina, noradrenalina, histamina, factor plaquetari 3 (fp 3), factor plaquetari 4 (antiheparínic) i ADP⁴⁶.

La substància responsable de l'agregació inicial és l'ADP alliberat de les cèl·lules endotelials i eritròcits, anomenat ADP «extrínsec»; més tard actua l'ADP lliberat per les mateixes plaquetes, anomenat ADP «intrínsec»¹⁷.

Perquè tingui lloc l'agregació cal també la presència de Ca i Mg juntament amb certs factors plasmàtics¹⁶.

El mecanisme pel qual l'ADP provoca l'agregació de les plaquetes no és ben clar, i és un tema d'investigació apassionant per les moltes impli-

cacions que té en la formació d'un trombus. Sembla que hi tenen un paper important el nivell d'AMPc, certes prostaglandines i la trombostenina plaquetària, que provoca modificacions a nivell de la membrana amb variacions del Ca^{++} ^{45, 64}. Això que hom ja no pot acceptar fàcilment és que hi hagi una relació directa entre l'AMPc i l'agregabilitat ⁶⁴.

3. Fase plasmàtica:

És la coagulació pròpiament dita, incloent-hi també la lisi. Hi intervenen unes proteïnes del plasma, numerades per conveni internacional amb xifres romanes ¹¹⁵ i que sembla que es troben en el plasma en forma inactiva; quan s'activen per sistemes que després veurem, per una interacció mútua entre elles acaben formant un complex enzimàtic, anomenat protrombinasa, que és el responsable directe del pas de protrombina a trombina i aquesta del pas de fibrinogen a fibrina ⁷⁵.

Adoptem en línies generals la teoria proposada per MAC FARLANE ⁶², anomenada «en cascada», però insistim principalment —des d'un punt de vista analític— en les vies d'arribar a la protrombinasa i els diferents sistemes d'activació.

En la fase plasmàtica podem, doncs, distingir tres temps.

1. Formació de la protrombinasa.
2. Formació de la trombina.
3. Formació de la fibrina.

1. Formació de la protrombinasa:

Hi ha dos camins per a arribar a la formació d'aquest complex enzimàtic.

Camí o sistema *intrínsec*. — En destruir-se l'endoteli vascular que feia impermeable la paret vascular, s'activen els factors de contacte (*F. XII* i *F. XI*) que així mateix i successivament activen els *F. IX* i *VIII*, i amb ajuda de Ca^{++} i del fp_3 acaben activant el *F. X*. El sistema intrínsec és el més llarg de la coagulació, pràcticament tot el temps que tarda la sang a coagular *in vitro* és degut a l'activació dels factors de contacte (*XII* i *XI*).

Camí o sistema *extrínsec*. — En aquest sistema, l'alliberació d'extrets cel·lulars (veritables tromboplastines) que juntament amb el *F. VII* i el Ca^{++} passen el *F. X* a *F. Xa* que forma la protrombinasa.

El sistema extrínsec és molt ràpid (10-15 segons).

Com podem veure, ambdós sistemes tenen un punt final comú, el *F. Xa* ¹⁶.

2. Formació de la trombina:

És una reacció proteolítica fruit de la protrombinasa sobre el *F. II* (protrombina). És una reacció proteolítica ²⁶.

La formació de trombina, enzim fonamental de la coagulació, és un procés molt ràpid i alhora localitzat. La trombina és tan enèrgicament activa que, amb la formada en una petita lesió, coagularia tota la massa sanguínia de l'organisme. Ací han d'intervenir una sèrie de mecanismes i substàncies amb acció antitrombínica: les antitrombines, en especial l'antitrombina *III*, el corrent sanguini que la dilueix i la fa depurable pel sistema reticuloendotelial (SIE), i també la mateixa fibrina formada que l'absorbeix.

3. Formació de la fibrina:

La trombina actua sobre el fibrinogen i el passa a fibrina. Aquest procés ^{26, 89} comprèn:

a. — Desdoblament del fibrinogen en monòmer de fibrina i dos fibrinopèptids (A i B).

b. — Agregació dels monòmers de fibrina i formació de la fibrina soluble, làbil encara i que pot ésser dissolta per moltes substàncies (urea, àcid monocloroacètic, etc.).

c. — Acció del *F. XIII* (Factor estabilitzant de la fibrina), que en presència de Ca estabilitza la fibrina.

Llavors ve una fase final d'estructuració del coàgul ja format; hi tenen un paper molt important les plaquetes vives i morfològicament intactes. Aquest fenomen és anomenat *sinèresi*, i per a valorar l'acció hemostàtica d'un coàgul, és tan important una organització correcta i estable d'aquest coàgul com la velocitat de formació.

Finalment ve un temps de retracció del coàgul que ajuda també a la cicatrització del vas lesionat. Hi intervenen l'ATP, la trombostenina plaquetària amb l'ATP, el Ca⁺⁺ i Mg⁺⁺ ⁸⁹.

Aquestes propietats, podríem dir-ne dinàmiques del coàgul són molt importants, com dèiem, en el moment de valorar l'eficàcia real d'aquest coàgul ⁸⁹.

TEMPS DE LISI

Una vegada la seva missió acomplerta, el coàgul, ja inútil, és desfet per un procés de fibrinòlisi.

El sistema fibrinolític, com tots els que intervenen en la coagulació, és de tipus enzimàtic, i és format esquemàticament per 4 components:

Plasminogen

Plasmina

Activadors del plasminogen

Inhibidors del plasminogen o de la plasmina

Plasminogen

Proteïna de pes molecular de 89.000 daltons. És una β -globulina.

Plasmina

És un enzim proteolític. És produïda per activació del plasminogen i el seu pes molecular és idèntic al d'aquest, la qual cosa fa pensar que allò que li dóna l'activitat enzimàtica és una reestructuració molecular¹⁰².

La seva activitat proteolítica és poc específica, ja que ataca tant el fibrinogen (fibrinòlisi primària) com la fibrina (fibrinòlisi secundària); també ataca el *F. V* el caliceïnogen, els *F. II* i *VIII*, i l'ACTH⁴.

Activadors del plasminogen

Activadors plasmàtics. — El *F. XII* (factor contacte) actua com a activador fisiològic del plasminogen, ensems que activa la via intrínseca^{16, 101}.

També en certs estat d'angoixa o *stress* hi ha un excés d'activadors plasmàtics del plasminogen²⁸.

Activadors hístics. — Han estat trobats en quantitats significatives en diferents teixits i secrecions (úter, suprarenals, pròstata, nòduls limfàtics, tiroide, etc.). També hom els troba més abundants en teixits lesionats o en activitat reparadora (infart, fetge cirròtic, aorta ateromatosa, etc.). També ha estat demostrat que es formen en l'endoteli del vasos, més abundants a les venes que a les artèries^{4, 99, 111}.

El més important dels activadors hístics, produït en el parènquima renal, és la uroquiasa, que actualment ja té un ampli ús terapèutic.

Activadors bacterians: De cultius d'estreptococ hemolític, ha estat isolat un activador del plasminogen, l'estreptoquiasa⁴.

Inhibidors del plasminogen

Sembla que en el plasma hi ha inhibidors del plasminogen, però és difícil de diferenciar-los de les antiplasmines.

Entre els de síntesi hi ha l'àcid ϵ -aminocaproic, l'àcid tranexàmic, l'AMCHA.

Inhibidors de la plasmina.

Hi ha dos inhibidors de la plasmina, una α -2-microglobulina i una α -1-antitripsina⁷⁸. Sembla que les plaquetes tenen una certa acció anti-plasmínica⁵⁰.

PRODUCTES DE DEGRADACIÓ DEL FIBRINOGEN

Quan la plasmina actua sobre el fibrinogen o sobre la fibrina, es forma una sèrie de productes de degradació segons l'esquema de MARDER (fig. 1)⁶⁹.

Els productes finals, principalment el D, actuen inhibint l'agregació plaquetària i tenen una certa acció antitrombínica⁵³.

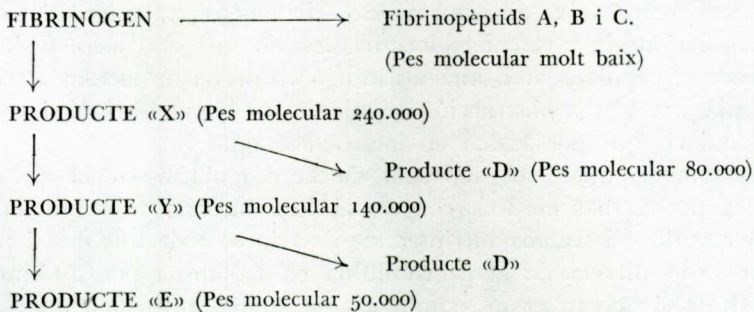


FIG. 1. — Productes de la lisi del fibrinogen, segons la revisió de MARDER⁶⁹.

El producte X és en part coagulable per la trombina, els altres ja no.

Els productes X, Y, D i E reaccionen amb un sèrum anti-fibrinogen, però tenen diferent mobilitat en immunoelectroforesi.

COAGULACIÓ I LISI

Per acabar aquesta breu intraducció a l'hemostàsia, farem unes consideracions sobre la semblança dels processos de coagulació i de lisi.

En tots dos el responsable és un enzim proteolític (trombina o plasmina) que no es troba lliure en el plasma, sinó que hi ha un precursor (protrombina o plasminogen), i el pas de l'un a l'altre és regulat per un joc d'activadors i d'inhibidors.

Ja fa temps que això ha fet pensar que en l'hemostàsia fisiològica normal hi ha un equilibri dinàmic entre coagulació i lisi, i es parla per això d'una funció *coagulolítica*.

Una capa molt fina de fibrina cobriria l'endoteli del vasos (COPLEY) en contínua renovació.

La hipòtesi és suggestiva, i hi ha prou arguments per a considerar-la almenys som una hipòtesi de treball; però no ens hi estendrem ¹⁰⁴.

COAGULACIÓ INTRAVASCULAR DISSEMINADA

En aquesta breu revisió sobre l'hemostàsia no podia mancar una lleugera referència a aquesta síndrome de molta actualitat i que hem trobat en les nostres experiències.

HARDAWAY ⁸⁶ definí l'etiologia i patogènia d'aquesta síndrome, i altres autors també se n'ocuparen ^{2, 74, 82, 91}.

Recentment RABY ⁸⁹ ha dedicat una monografia sobre aquest tema.

La *coagulació intravascular disseminada* (o també síndrome de desfibrinació, coagulopatia de consum, fibrinòlisi secundària, com ha estat anomenada) consisteix, al contrari dels fenòmens tromboembòlics que són coagulacions intravasculares localitzades, en una activació de la coagulació en el capillars, amb una utilització en massa de factors de coagulació i plaquetes, una obstrucció del microvasos i una fibrinòlisi reaccional secundària que pot acabar en una hemorràgia.

Teòricament, qualsevol activació de la coagulació en la circulació dinàmica pot acabar en una coagulació intravascular disseminada. Pot ésser per mitjà del sistema intrínsec, de l'extrínsec o de tots dos, i també per conversió directa de la protrombina en trombina per metzines de serps. Molts són els processos patològics que poden acabar en una coagulació intravascular disseminada; no és aquest el lloc per a citar-los tots ¹¹², però sí que podem indicar que són freqüents en llur forma crònica en malalts amb cirrosi.

TROMBOELASTOGRAFIA

Ja hem vist en la descripció de la fase plasmàtica de l'hemostàsia que tan important és que el coàgul es formi d'una manera ràpida com que tingui una estructura correcta que li doni la solidesa suficient i que la retracció sigui l'adequada per afavorir una bona cicatrització.

Això ens permet, d'una manera potser un xic artificiosa però molt útil a la pràctica, de diferenciar dos tipus de coagulabilitat, una de cronomètrica valorada per les proves clàssiques i una de tipus dinàmic que valora la solidesa del coàgul i la seva retracció.

Després d'uns intents no reeixits de FONIO ⁶⁷ i ROVATTI ²⁸, HARTERT ³⁷ en 1948 proposà un aparell per a una finalitat essencial, que era d'inten-

tar mesurar la retracció i així mesurar directament la qualitat del coàgul.

Aquest aparell que HARTERT anomenà *tromboelastògraf* i que en models successius ha conegut una gran expansió, ha creat una tècnica nova per a l'estudi de l'hemostàsia, la *tromboelastografia*.

La *tromboelastografia* es proposa de mesurar l'elasticitat del coàgul, però a més ens dóna una visió global de l'estat de la coagulació i també, cosa molt important, ens dóna un registre gràfic de tot el procés de la coagulació.

L'èxit de HARTERT en la tromboelastografia fou possible perquè trobà un material d'unes característiques tals que un coàgul format a la seva superfície no es retreia i continuava adherit a la mateixa superfície. El material emprat per HARTERT és un acer especial de la casa Krupp anomenat acer al crom-níquel 18/8.

La fase física de la tromboelastografia és la següent:

Una mostra de sang o plasma és recalçificada a l'interior d'una cubeta d'acer de la classe indicada; la cubeta és escalfada a 37 graus i subjectada a un moviment circular oscil·lant.

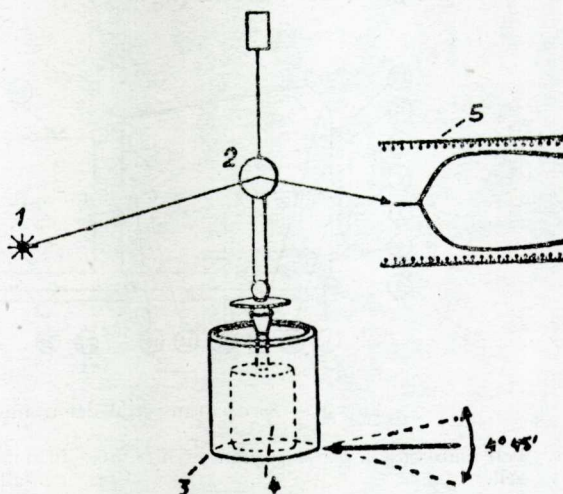


FIG. 2. — Esquema bàsic del funcionament del tromboelastògraf.

1. Focus lluminós.
2. Mirall fixat al fil que aguanta el cilindre.
3. Cubeta mòbil.
4. Cilindre explorador.
5. Paper fotogràfic.

Dins aquesta cubeta i en contacte amb la sang o el plasma hi ha un cilindre del mateix acer subjectat per un fil d'acer de torsió fixat per la seva part superior (fig. 2).

En afegir solució càlcica a la sang o el plasma, mentre la barreja continua líquida i no hi ha formació de fibrina, el cilindre central resta immòbil i no acompanya la cubeta en el seu moviment oscil·lant.

En formar-se els primers filaments de fibrina, aquests van connectant la cubeta al cilindre central i aquest darrer va movent-se, primerament molt a poc a poc i després augmentant el seu moviment seguint el de la cubeta.

Aquest moviment oscil·lant del cilindre, acompanyant el de la cubeta, és enregistrat per mitjà d'un dispositiu òptic en un paper fotogràfic, on surt una corba en forma de diapasó que és l'anomenat *tromboelastrograma* (TEG).

En la figura 2 hom veu bé un esquema bàsic del funcionament del tromboelastògraf.

DESCRIPCIÓ DEL TROMBOELASTÒGRAF

L'aparell proposat per HARTERT, fabricat per la firma «Hellige AG» i que nosaltres hem fet servir, és el model actual anomenat D.

L'aparell és format de dues parts fonamentals: la part de reacció, que té les cubetes mòbils i el bloc de calefacció, i una altra part que és el sistema d'enregistrament gràfic (figs. 3 i 4).

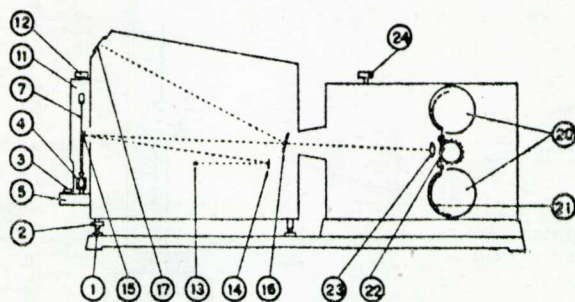


FIG. 3. — Secció transversal del tromboelastògraf.

- | | |
|--|--|
| 1. Peu amb cargol per a regular el nivell. | 16. Prisma que divideix el raig de llum. |
| 2. Comandament de cargol. | 17. Pantalla frontal que permet seguir el moviment del raig lluminós. |
| 3. Nivell de bombolla. | 20. Cilindre del quimògraf que contenen el paper fotogràfic. |
| 4. Cubeta mòbil en el cilindre explorador. | 21. Sistema de protecció del paper fotogràfic. |
| 6. Fil de torsió. | 22. Esclatxa que permet el pas del raig de llum que impressiona el paper fotogràfic. |
| 11. Protecció del sistema de torsió. | 23. Lent que protegeix l'esclatxa anterior. |
| 12. Mecanisme per a baixar el sistema de torsió. | 24. Mecanisme per fer avançar mecànicament el paper. |
| 13. Focus lluminós. | |
| 14. Mirall. | |
| 15. Mirall fixat al fil de torsió. | |

La part de reacció és formada de tres cubetes d'acer al crom-níquel 18/8, cilíndriques, d'un diàmetre interior de 8 mm i de 12 mm d'alçada. Són dins un bloc termostatat a 37 °C que els permet un moviment rotatori oscil·lant limitat a un angle de 4° 45' (1/12 de radià). La durada del moviment és de 3,5 segons, amb una parada d'un segon a la fi de cada moviment. El temps total d'anada, tornada i parades corresponents és de 9 segons.

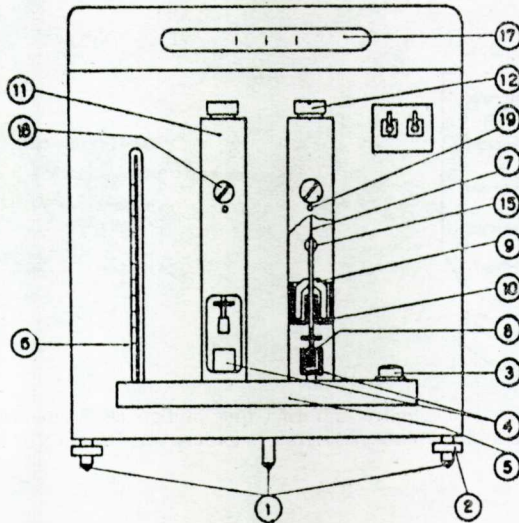


FIG. 4. — Aspecte frontal del tromboelastògraf.

- | | |
|--|---|
| 1. Peu i suports de l'aparell. | 9. Aletes dintre el bany d'oli. |
| 2. Cargol que regula la inclinació de l'aparell. | 10. Bany d'oli de parafina. |
| 3. Nivell de bombolla. | 11. Cilindre protector del sistema de torsió del cilindre explorador. |
| 4. Cubeta. | 12. Dispositiu per a fer pujar i baixar el cilindre. |
| 5. Bloc termostatat que volta les cubetes. | 15. Mirall fixat al fil de torsió. |
| 6. Termòmetre. | 17. Pantalla frontal que permet seguir el moviment del cilindre. |
| 7. Fil de torsió que aguanta el cilindre. | 18. Control de la inclinació del mirall. |
| 8. Cilindre. | |

Centrat exactament sobre la cubeta i suspès d'un fil d'acer de 0,2 mm de Ø i 20 mm de llargada es troba el cilindre d'acer de 7,5 mm d'alçada i 6 mm de diàmetre. A la part superior del fil hi ha unes aletes i un mirall. Les aletes són dins un bany d'oli de parafina. Tot aquest dispositiu és mòbil, de manera que pot baixar i el cilindre resta centrat perfectament dins la cubeta, tot deixant entre el cilindre i la cubeta un espai d'1 mm.

El pujar-lo, el mecanisme resta bloquejat; quan és abaixat, és lliure i pot oscil·lar.

El mirall enganxat en el fil rep un raig de llum d'una làmpada fixa; el raig de llum reflectit és dividit en dos: un va cap a la inscriptora i l'altre va a un plafó frontal que hi ha a l'aparell, la qual cosa permet controlar *de visu* els moviments sense esperar a revelar el paper.

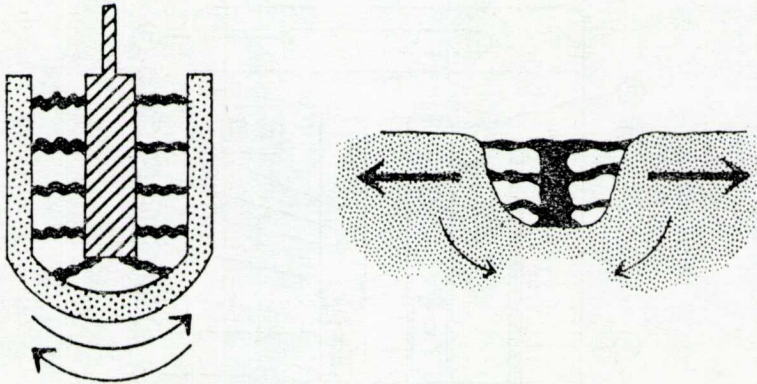


FIG. 5. — Comparació entre la forma que prenen els filaments de fibrina en una cubeta de tromboelastògraf (a) i en una ferida (b), segons DE NICOLA.

La part inscriptora és formada d'un quimògraf que conté dos xassís, l'un dels quals porta el paper fotogràfic verge, i l'altre, l'impressionat. La sensibilitat de l'emulsió del paper és tal, que només s'impressiona en la pausa final d'1 segon al cap de cada moviment.

El quimògraf és mogut per un motor síncron que es mou a la velocitat de 2 mm per segon.

ESTUDI DEL TROMBOELASTOGRAMA

L'aspecte *de visu* del TEG (fig. 6), dóna ja una informació completa de l'estat de la coagulació per a un observador advertit.

Malgrat això, s'han de calcular unes constants i després un índex que ens permetin de treballar amb nombres concrets.

Ens limitarem a la descripció de les constants emprades en el present treball; per a una major ampliació sobre el mètode, hom pot veure la nostra tesi doctoral ¹⁰⁴.

Constant «r»

És una constant longitudinal; mesura temps.

Comprèn des del moment de la recalcificació fins que les dues branques de la corba se separen a una distància d'1 mm. Coincideix pràcticament amb la línia del traçat inicial del TEG. Mesura el temps que

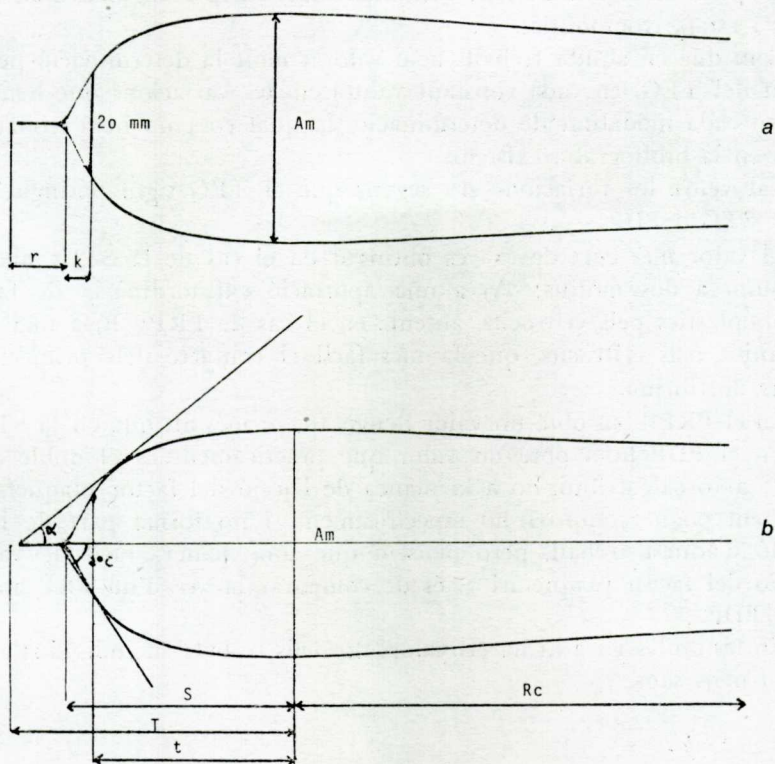


FIG. 6. — Expressió gràfica de les constants tromboelastogràfiques.
a: Constants més utilitzades correntment; b: Altres constants.

tarden a formar-se els primers filaments de fibrina amb força suficient per a arrossegar el cilindre al moviment de la cubeta. És el temps que la barreja de sang i solució càlcica es manté líquida amb absència d'estructura fibrinosa.

Tenen influència sobre «r» tots els factors que hem vist que interve-

nen en la formació de la protrombina (F. V, X, VIII, XI, XII, VII) i el fp₃.

La constant «r» resta allargada en:

1. — Totes les afeccions que portin una disminució dels factors formadors de la protrombina esmentats: hemofílies, dèficits congènits o adquirits de factors, malalts heparinitzats o amb tractament amb cumarínics, anticoagulants circulants^{14, 39, 47, 56}.

2. — Trombopaties amb afectació del fp₃³⁹.

«r» resta escurçada en els estats anomenats d'hipercoagulabilitat, trombosis i estats trombofílics.

Com que en aquest treballs hem valorat molt la determinació per triplicat del TEG, en cada constant valorarem les variacions que hem trobat en cada modalitat de determinació, la qual cosa no hem trobat ben clara en la bibliografia existent.

Cal veure les variacions «r» segons que el TEG sigui obtingut amb PRP, STC o PDP:

El valor més curt de «r» és obtingut en el cas de la STC; això ho atribuïm a dos motius: A) a una aportació extraordinària de factors tromboplàstics pels eritròcits, absents en el cas de PRP; B) a una acció mecànica dels eritròcits, que fa més fàcil el contacte dels primers filaments de fibrina.

En el PRP hom obté un valor lleugerament més alt que en la STC.

En el PDP hom obté un valor que pràcticament és el doble de la PRP; això cal atribuir-ho a la manca de l'acció del factor plaquetari 3. No hem pogut comprovar-ho específicament, i no forma part de la intenció d'aquest treball, però pensem que una manera fàcil de valorar l'acció del factor plaquetari 3, és de comparar la «r» d'un PRP amb la d'un PDP.

En les taules 1 i 2 hi ha els valors normals trobats en individus adults sans i nens sans.

Constant «k»

És una constant també longitudinal; mesura el temps.

Comprèn la distància en mm des del final de r fins al punt en què la separació agafada en sentit vertical a les dues branques de la corba és de 20 mm.

HARTERT elegí el valor de 20 mm perquè és la separació màxima d'un TEG fet amb PDP, i correspon a un màxim de propietats dinàmiques del coàgul en absència de plaquetes. En realitat, nosaltres trobem separacions màximes d'un PDP en individus sans, lleugerament superiors a 20 mm; malgrat això, la separació de 20 mm ha estat adoptada per tots

els autors i no cal fer-hi més comentaris, ja que d'altra part la variació és petita.

Avui hom considera k una constant de trombina, és a dir, que valora el temps necessari per a formar-se la mínima quantitat de trombina necessària per a la formació d'un coàgul estable.

Influeixen sobre k els mateixos factors que sobre r , i a més, el $F. II$ (protrombina) i el fibrinogen ($F. I$).

Un augment o una disminució de k poden ésser valorats pràcticament en el mateix sentit que dèiem en tractar de r .

Quant a les diferents modalitats del TEG:

En la STC, al contrari d'allò que passava en r , la k és augmentada en comparació amb el PRP.

Els motius són els mateixos que veurem en la propera constant A_m , i en tractar-ne ho aclarirem bé. En resum, es tracta del treball més gran que ha de fer la fibrina per tal d'englobar la massa passiva de cèl·lules.

En el PDP, la constant k és més allargada que en el PRP, igual com passava amb la r i pels mateixos motius de manca del factor plaquetari β .

Sembla que k és més sensible que r a un dèficit de factors antihemofílics ($VIII$ i IX), fet que dóna al TEG de malalts hemofílics un aspecte característic.

Suma de $r+k$

La suma de les constants $r+k$ comprèn el temps que cal per a la formació d'un coàgul visible; podria comparar-se a un temps de HOWELL en tub siliconat.

S'ha proposat un índex de coagulabilitat:

$$I.C. = \frac{r+k \text{ problema}}{r+k \text{ testimoni}}$$

Més endavant veurem que la tromboelastografia ens dóna un índex més fidel per a valorar la coagulabilitat global, i per això no hem fet servir aquest I. C.

Hi ha autors que aconsellen de donar d'una forma rutinària la suma de $r+k$ sempre d'una manera global en lloc de donar r i k per separat; diuen que la variació individual hi és menys acusada; nosaltres hem considerat r i k separadament, ja que, d'altra part, no hem pogut comprovar l'avantatge d'això que diuen els autors suara citats.

Constant Am

És l'amplitud màxima de la corba. És una constant transversal, mesura la distància en mm que separa les dues branques de la corba en el punt de màxima separació, amidada en un eix vertical perpendicular a les tangents horitzontals de les corbes.

Am és la primera constant veritablement «tromboelastogràfica», i valora l'últim temps de la fase plasmàtica de la coagulació, l'estructuració del coàgul (sinèresi), la seva retracció i l'aspecte dinàmic de l'acció del coàgul format.

És important que aquestes consideracions sobre la importància d'Am, ja que les altres constants (r i k) no deixen de valorar globalment unes fases de la coagulació, que poden ésser més o menys valorades per altres tècniques, no essent aquest el cas d'Am.

Fonamentalment, són tres els factors que influeixen sobre Am.

1. Plaquetes

Hi influeixen decisivament, tant pel nombre com per la qualitat, cosa lògica si sabem que, per a la correcta estructuració del coàgul, són imprescindibles les plaquetes normals i intactes. Ja HARTERT^{37, 38} troba que Am baixa d'una manera important quan el nombre de plaquetes és inferior a 100.000 per mm³. SAMAMA i collab.³², enriquint d'una manera experimental el nombre de plaquetes d'un plasma amb suspensió concentrada de plaquetes, han aconseguit una Am màxima de 90 mm amb un plasma enriquit que contenia 2.000.000 plaquetes/³. Unes plaquetes qualitativament anormals (púrpures trombocitopàtiques, tromboastènies) donen una Am anormal, lligada també amb una retracció del coàgul deficient^{13, 40}.

2. Fibrinogen

HARTERT⁴⁰ fou el primer a posar de manifest que era indispensable una taxa normal de fibrinogen per a aconseguir una Am correcta. SAMAMA i collab., enriquint també artificialment amb fracció I de COHN un plasma, obtenien valors d'Am augmentats, i la quantitat de l'augment en relació amb el fibrinogen afegit dona una corba parabòlica amb un PRP, i pràcticament lineal amb un PDP.

3. Un factor sèric, el F. XIII

HARTERT⁴⁰ ja va comprovar que malgrat que hi hagués un nombre normal de plaquetes i fibrinogen feia falta un factor sèric que ell va anomenar «tromboglutina».

SOKAL¹⁰⁰, en practicar el TEG amb una barreja de plaquetes fibrinogen-trombina, no obtenia TEG normals si no afegia sèrum a la barreja. Molts autors s'ocuparen d'aquest problema^{12, 59, 60, 65, 70}, i avui dia no hi ha cap dubte que aquest factor sèric no és altre que el «factor estabilitzant de la fibrina», descobert per LAKI i LORAND⁵¹.

La variació de la constant Am

La variació de l'Am en les diferents modalitats és la següent:

En la STC hem trobat el valor d'Am sempre inferior al que trobem amb PRP. És molt natural, i l'explicació és que hi ha una massa passiva que cal englobar en el coàgul, els eritròcits i leucòcits, que no hi són en el cas del PRP. Això fa que el treball d'estructuració sigui més gran i el coàgul no tingui les propietats dinàmiques del coàgul plasmàtic.

DE MATTEIS i VULPIS⁷³ han trobat una relació entre Am i la xifra d'eritròcits i leucòcits.

HORDER i PILEGGI⁴⁷ han trobat també anomalies de l'Am en el cas de leucosi, punt important i que té relació amb els resultats del nostre treball, i al qual tornarem més endavant.

En el cas d'un PDP, Am és molt disminuïda en relació amb els valors del PRP i STC. Dels factors que hi influeixen, hem eliminat el més important, les plaquetes; pràcticament només valorem el fibrinogen i el F. XIII.

El dèficit d'aquest últim factor és excepcional i, cas que es doni, el TEG amb PDP presenta una Am molt disminuïda⁹⁸.

Els autors francesos anomenen Am-1 el valor d'Am d'un PRP, i Am-2 el valor d'Am en un PDP. Del valor d'Am-1 hom pot deduir aproximadament la quantitat de fibrinogen²⁵.

Mòdul d'elasticitat màxima (Emx)

La idea principal de HARTERT en crear la tromboelastografia era de mesurar l'elasticitat del coàgul, que indentifica amb la constant Am. Darrerament canvià el terme elasticitat pel de *Thrombusfestigkeit* o fermesa.

HARTERT, d'acord amb les lleis d'elasticitat, expressa el mòdul d'elasticitat del coàgul en funció de l'allargament que experimenta un cos elàstic en funció d'una força dada.

$$Emx = T \text{ (Força per unitat)} \times \frac{\text{longitud total}}{\text{allargament total}}$$

derivada de la llei de Hook.

Adaptant les constants de l'aparell de tal manera que a un plasma normal li correspon una A_m de 50 mm, assigna d'una manera arbitrària a aquest valor 100 unitats empíriques i obté una relació per a passar d' A_m al mòdul d'elasticitat:

$$E_{mx} = \frac{100 \times A_m}{100 - A_m}$$

En un treball més recent, HARTERT⁴³, basant-se en les constants físiques del seu aparell (rigidesa del fil d'acer, superfície de la cubeta, superfície del cilindre, llargada del raig de llum), dóna com a mòdul d'elasticitat d'un plasma normal la xifra de 5.000 dines/cm². En casos de plasmes molt hipercoagulables pot ésser 10 vegades més gran. Per a tenir una idea de la petitesa de les forces que intervenen en la tromboelastografia, cal dir que el mòdul d'elasticitat d'una goma ordinària és de l'ordre d'entre 3×10^6 i 12×10^6 dines/cm², xifra que és de 600 a 2.400 vegades més gran que la corresponent al d'un plasma normal.

HARTERT indica que en cas de treballar en plasmes molt diluïts, hom ha de canviar el fil d'acer per un de més fi (0,1 mm, en lloc de 0,2 mm del normal).

Un cop descrita la constant A_m i l' E_{mx} , que no és sinó una conseqüència d' A_m , és el moment per a intentar d'aclarir alguns conceptes sobre la base teòrica de la tromboelastografia.

En principi hom admeté la teoria de HARTERT segons la qual la tromboelastografia mesurava l'elasticitat del coàgul, ja que, gràcies al moviment d'inèrcia del fil d'acer degut a les aletes submergides dins el bany d'oli de parafina, el tromboelastògraf no funciona com a viscosímetre de torsió de çara al plasma o sang.

HARTERT ja veié de bon principi que l'oscil·lació de la cubeta no es transmet tota al cilindre, per bones que siguin las propietats mecàniques del coàgul. Durant l'oscil·lació i, pel fet d'haver-hi una força de tracció sobre el cilindre per part del coàgul, aquest coàgul es deforma i sofreix un allargament que no modifica d'una manera irreversible la seva trama de fibrina, sinó que és un allargament reversible i sembla doncs que ens trobem en un cas de mesurar l'elasticitat.

Així A_m ens valoraria l'elasticitat. Però, en les condicions practica-des, la teoria matemàtica dels cossos elàstics indica que entre E_{mx} i la força de tracció per A_m no hi ha una relació directa, sinó inversa. Suposant que l'elasticitat en fos el principal responsable, en l' A_m màxima l'elasticitat no passaria per un màxim sinó per un mínim. La

noció, doncs, d'elasticitat màxima del coàgul no pot ésser sostinguda i ha estat substituïda per resistència mecànica, solidesa, etc.

LEROUX sosté que les propietats d'elasticitat, resistència mecànica o solidesa són propietats físiques ideals que només es poden manifestar en cas de sòlids homogenis isòtrops, i les lleis matemàtiques que les regulen només poden ésser aplicades a casos ideals. El coàgul, i sobretot el de la STC, té una estructura tridimensional on cada element que el forma té la seva mida i estructura pròpia, banyat tot per una fase líquida d'inhibició: el sèrum.

La teoria dels cossos elàstics no pot ésser aplicada a una estructura tan heterogènia i anisòtropa.

Valorant els canvis físics que passen a la cubeta, a cada moment el coàgul ha d'adaptar-se a unes condicions experimentals a les quals s'adapta fent un treball mecànic que consisteix a estirar el cilindre.

La funció d'aquest treball és en relació inversa amb la capacitat de deformació de l'estructura fibrinosa, capacitat lligada a l'evolució de les propietats complexes d'un sòlid tan heterogeni com és el coàgul en formació, i és aquesta aptitud a dur a terme un treball mecànic la que és en relació directa amb Am. Per això LEROUX proposa l'ús de la paraula *trombodinamografia* en lloc de *tromboelastografia*, més d'acord, segons ell, amb la base física real del mètode.

A mesura que els treballs sobre la base reològica de la coagulació avencin, potser hom podrà formular una llei més exacta sobre la base física de la tromboelastografia; de moment, la hipòtesi de LEROUX sembla la més correcta i encertada. Sobre aquest aspecte reològic cal citar els treballs de l'escola d'Oxford ^{72, 93, 94, 95, 96, 97}.

Han estat proposades moltes altres constants per a l'expressió del TEG. La majoria d'elles no aporten res de nou, i les altres només tenen utilitat en casos molt concrets (fibrinòlisi).

Prescindirem de llur descripció, que, d'altra part, hom pot veure en la nostra tesi doctoral ¹⁰⁴; però sí que creiem d'interès de reproduir-les gràficament a la figura 6 B, que ella sola ja ho diu tot.

Sí que parlarem d'uns índexs deduïts de la comparació, entre elles, de diverses constants. Potser algun d'ells no és massa correcte des d'un punt de vista purament físic i matemàtic, però tots són d'una utilitat molt gran a la pràctica, com ara veurem.

ÍNDEXS MÉS EMPRATS

Acció tromboodinàmica de les plaquetes (Ap)

Sabem les moltes i importants missions que les plaquetes tenen en l'hemostàsia. Una d'elles és l'acció en l'edificació del coàgul, és a dir, una acció estructural.

Per la tromboelastografia hom pot valorar bé aquesta acció, com ja hem vist en tractar d'Am, valorant la diferència entre Am-1 i Am-2, és a dir, la diferència entre l'Am d'un plasma ric en plaquetes i d'un plasma desproveït de plaquetes. Se sol expressar per Ap.

Sobre l'Ap influeixen el nombre de plaquetes i llur qualitat; allò mateix que dèiem sobre l'Am pot aplicar-se ací, pel que feia a l'estructuració del coàgul.

SAMAMA i collab.⁹² han demostrat que en l'Ap intervé també d'una manera poc important, però apreciable, el fibrinogen.

LEROUX i collab.⁵⁷ han precisat les condicions experimentals per a l'estudi de la funció tromboodinàmica de les plaquetes i les tècniques de separació per acció de plasmes homòlegs o no.

Per tot això que hem dit, hom veu clarament que l'Ap té un interès veritable en patologia plaquetària i ha cobert un buit que hi havia en aquesta exploració.

Per a ZOTTI¹¹⁵ no té interès l'Ap com a criteri per a valorar la qualitat de les plaquetes en sangs conservades. LEROUX i collab.⁵⁷ amb la mateixa finalitat, han intentat de sensibilitzar-lo. Darrerament MASURE i collab.⁷¹ aconsellen la tromboelastografia per a valorar la qualitat de concentrats de plaquetes.

Índex Am/r-k

Aquest índex proposat per AUDIER i SERRADIMIGNI⁵ dóna en una sola xifra una idea global de la coagulabilitat; els seus valors normals varien entre 2,00 i 3,00. Segons la nostra experiència, és un índex molt útil i té un gran interès pràctic.

Índex de potencial tromboïnàmic (IPT)

En el mateix sentit que l'anterior, cerca de donar una idea de la coagulabilitat global en una sola xifra. Proposat per RABY⁸⁸, valora molt el fet que la sang, quan es coagula, ho fa amb el component cel·lular i aquest compta molt en la formació del coàgul.

Per això és partidari (cosa molt lògica, d'altra part) de fer el TEG amb STC, i obté l'índex de potencial trombotdinàmic (IPT) de la manera següent:

$$\text{IPT} = \frac{\text{E}_{\text{max}}}{k}$$

TRAÇATS ESPECIALS DEL TROMBOELASTOGRAMA

En alguns casos hom obté uns TEG d'una forma poc freqüent i que moltes vegades és impossible de definir per variacions en les constants

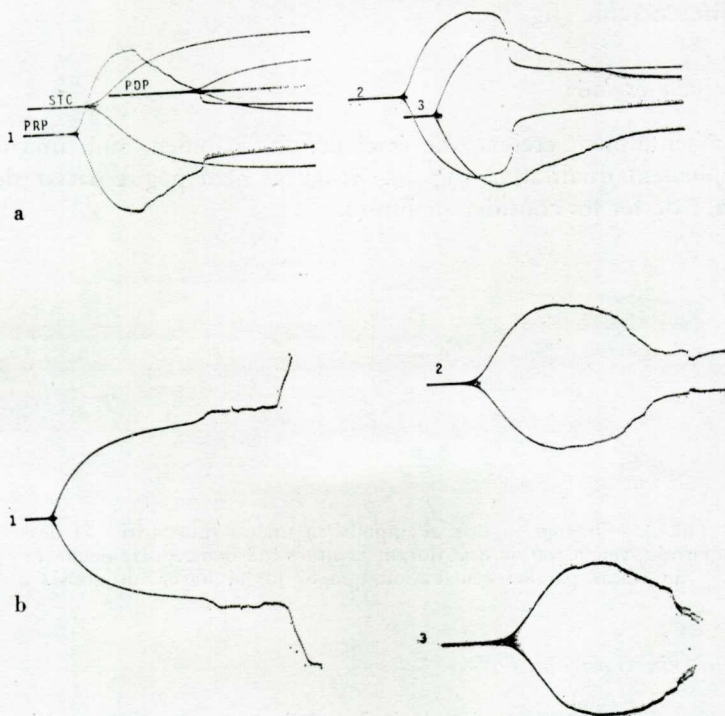


FIG. 7. — Imatges típiques en broc d'ampolla en PRP (a) i imatges defectuoses per errors tècnics que s'hi assemblen (b). Observeu que STC i PDP són normals a la imatge típica 1 i que per efecte del temps s'observa una lleugera correcció del traçat (passant pel traçat típic en esglaó); el traçat 2 és al cap de 4 hores i el 3 al cap de 8 hores. Pel que fa a les imatges degudes a defectes tècnics, la 1 correspon a un descuit en no cobrir la cubeta amb oli de parafina i la 2 i la 3 a cubetes brutes.

o en els índexs; per això els anomenem traçats especials, i en general hom n'observa tres de ben característics.

Imatges en broc d'ampolla

Descrita per primera vegada per HOERDER i col·lab.⁴⁷ i més tard per LEROUX⁵⁸, MARCHAL i col·lab.^{66, 67}; sembla que són degudes al fet que les fibres de fibrina es desprenen d'una manera brusca i anticipada de les parets de la cubeta, en principi sembla que a causa d'alteracions de tipus plaquetari qualitatives o quantitatives; per això també són anomenades imatges d'hiperretractibilitat (fig. 7a).

Cubetes mal netejades, solucions càlciques velles i una fibrinòlisi important poden donar una imatge aparentment semblant, però molt fàcilment diferenciable (fig. 7b).

Imatges «en esglaió»

Fonamentalment creiem que és el mateix fenomen, amb una diferència simplement qualitativa (fig. 8). Nosaltres hem pogut passar de l'una a l'altra, i de fet les considerem juntes.

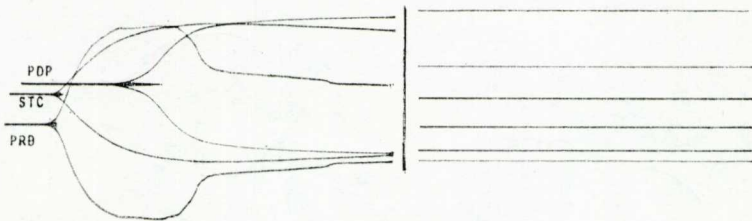


FIG. 8. — Imatge en broc d'ampolla en un cas d'hepatitis. El desenvolupament fou deturat durant 12 hores i el nou registre demostra un traçat paral·lel que exclou que hi pugui haver fibrinòlisi.

Imatge d'«eix ombrejat»

Descrita per MARCHAL i col·lab.⁶⁵ i més recentment per MATCHET i col·lab.⁷², correspon a una línia difusa o a un ombrejat que apareix sobre l'eix de simetria de la corba (fig. 9).

És deguda a un moviment més lent en l'arrossegament del cilindre quan arriba a la part mitjana del seu recorregut.

En principi correspon a una adinàmia de la fibrina formada que fa difícil l'arrossegament del cilindre, com si no estigués ben estructurada.

Aquestes tres són les imatges especials que hem trobat en el nostre treball.

En la discussió retornarem més extensament al problema de llur origen i donarem la nostra opinió en el cas concret de les hepatopaties.



FIG. 9. — Imatge anomenada d'eix ombrejat en el PDP d'un cirròtic.

Altres imatges

Resta un aspecte final que, si bé no pot ésser classificat com un tractat especial, cal considerar encara que sigui breument.

Es tracta del fet que alguna vegada surt una línia que forma la corba més estreta que no la normal i fa la impressió d'una línia més fina.

Segons HARTERT⁴³ és degut a una disminució de la viscositat del plasma. Ja hem vist que la viscositat no intervé directament en el TEG a causa del moment d'inèrcia que donen al fil de torsió les aletes submergides en el bany de parafina, i l'única influència que pot donar és, segons HARTERT, aquesta línia més fina.

Segons la nostra experiència, bé que hem trobat en una o dues ocasions traçats que tenen efectivament una línia més dèbil, no tenim cap dada definitiva que ens permeti de traure'n alguna conclusió i, sobretot, no l'hem trobada en cap malalt hepàtic.

ESTAT ACTUAL DE LA TROMBOELASTOGRAFIA

Després d'aquesta breu descripció sobre el mètode tromboelastogràfic com a part d'introducció en el nostre treball, voldríem, i això sí que no forma part concreta de les nostres experiències, d'exposar breument la nostra opinió sobre aquest mètode, molt alabat en els països llatins i molt poc emprat en els saxons.

La nostra experiència en el mètode és de prop de 10 anys, amb més de 2.000 determinacions.

En principi cal considerar la tromboelastografia com una prova global de l'hemostàsia, i diem de l'hemostàsia i no de la coagulació perquè no tan sols permet de valorar la fase plasmàtica, sinó també la que hem

anomenat fase cel·lular, sobretot a nivell plaquetari. L'única fase que no valora és la fase vascular, però l'estudi d'aquesta fase vol proves *in vivo*.

Amb r i k valorem globalment els factors que intervenen en la formació de la protrombinasa i de la trombina. Amb Am valorem la fibri-formació i l'acció de les plaquetes.

Fent la determinació del TEG per triplicat, la informació obtinguda augmenta enormement, i hi veiem l'acció dinàmica de les plaquetes, una avaluació molt afinada del fibrinogen, l'estudi del F. XIII i una valoració aproximada del fp₃.

Hom no pot pretendre, malgrat allò que hem dit abans, que un simple TEG ens resolgui tots els problemes de la coagulació. La tromboelastografia és una prova global que ens serveix molt bé uns aspectes particulars molt importants, però no deixa d'ésser una prova global amb tots els avantatges i defectes d'aquest tipus de proves.

Per això podem trobar que és poc sensible a dèficits lleugers de factors dependents de la formació de la protrombinasa, i per a investigar-los bé hem d'anar a altres tipus de proves.

Un avantatge no prou ben aprofitat de la tromboelastografia és la seva versatilitat pràctica, car podem fer en el tromboelastògraf totes les proves següents: estudiar activadors de la fibrinòlisi, recalificar en trombina en lloc de calci, barreja de plasmes, temps d'heparina, plasmes diluïts, diferents solucions recalificadores, etc., que obren a l'estudiós un bon camp de treball.

Un altre avantatge és que ens dóna un registre gràfic de tot el procés, i amb això un observador advertit té immediatament una idea molt clara de l'estat de l'hemostàsia.

Per no allargar-nos més citarem finalment el treball de POTRON i col·lab.⁸⁴, els quals proposen de sistematitzar la tromboelastografia de la manera següent:

<i>Per a investigar:</i>	<i>Recalcificant amb:</i>	<i>Fer el TEG sobre</i>
Hipercoagulabilitat	Sol. hipotònica	STC
Hemostàsia plasmàtica	Sol. isotònica	PRP
Activitat plaquetes	Sol. iso- i hipotònica (Comparar)	PRP
Control heparina	Sol. hipotònica diluïda	STC
Fibrinòlisi	Sol. isotònica	PRP diluït

Això és un bon exemple del camí que creiem que ha de seguir la tromboelastografia.

Nosaltres, malgrat les indicacions de POTRON, quan fem el TEG com a prova de *screening*, el fem amb STC i calculem l'IPT. Llavors si el resultat o bé l'historial clínic o altres proves practicades, ho aconsellen, fem totes tres determinacions amb STC, PRP i PDP. Tenim alguna experiència en PRP i solucions recalificadores hipotòniques, però no és prou concloent i pot ésser motiu d'un treball posterior, ja que l'hem feta comparativa amb l'agregabilitat.

Finalment parlarem dels inconvenients que des del nostre punt de vista té la tromboelastografia.

D'entrada, cal confessar-ho, és una tècnica delicada que vol una extracció i una metòdica acurades.

En aquest aspecte, però qualsevol persona amb experiència de laboratori de l'hemostàsia ens confirmarà que això no és exclusiu de la tromboelastografia, sinó que és de totes les tècniques de l'hemostàsia. Un dels motius més importants d'errors en les proves de laboratori de l'hemostàsia és la defectuosa presa de mostres i la preparació dels reactius, tant de les solucions de citrat com de les solucions càlciques.

Un altre aspecte és el material siliconat. Cal no fiar-se en absolut dels tubs de plàstic que hom diu que són hidròfugs. Cal fer servir sempre *vidre siliconat*; la tècnica de siliconat, com veurem, no presenta cap dificultat³¹. Han sortit al mercat cubetes de plàstic d'un sol ús per a ésser emprades en lloc de les d'acer. La nostra experiència durà molt poc, ja que hi trobàrem resultats poc reproduïbles i no comparables amb els obtinguts amb cubetes d'acer. Hi trobàrem una disminució de r i k i valors inconstants d'Am. Més tard veiérem que d'altres autors confirmaven això^{79, 80}.

Insistim sobre aquest punt perquè hem vist molt freqüentment, en comparar resultats propis amb els d'altres laboratoris, que els valors nostres de r i k són més alts que els altres. Creiem que pot ésser degut a això que hem dit sobre activació de factors de contacte i l'ús del plàstic. Sabem que, en la formació de la protrombina pel sistema intrínsec, la fase més llarga és l'activació dels factors de contacte (*F. XII* i *XI*). També és possible que les diferents metòdiques de recalificació i de proporció sang/citrat i sang/solució càlcica puguin influir-hi.

Aquest és l'últim punt que resta a veure:

Cal unificar la tècnica de la determinació en els punts següents:

1. Proporció sang/citrat (1/9)
2. Proporció sang o plasma/solució càlcica en la cubeta (0,25/0,10)
3. Modalitat de recalificació, en tub siliconat a part o amb moviments de pujada i baixada dins la cubeta de l'aparell. (Nosaltres fem servir aquesta darrera.)

(Entre parèntesis hem indicat la tècnica emprada.)

Finalment, trobem a faltar una obra que faci una síntesi i recopilació dels nombrosos treballs publicats fins ara.

LA TROMBOELASTOGRAFIA EN HEPATOPATIES

L'exploració funcional del fetge sempre ha presentat dificultats degudes a les moltes i complicades funcions que tenen lloc en aquest òrgan, que són funcions de síntesi i funcions d'excreció i de secreció.

Les proves tenen generalment dos inconvenients:

1. D'una part hi ha sempre una marca d'especificitat, per tal com poden ésser interferides per disfuncionament d'altres òrgans.

2. Una sensibilitat limitada, ja que els símptomes biològics d'una insuficiència hepàtica es manifesten solament després de la supressió de la meitat, almenys, de la massa funcional del fetge. D'ací ve el concepte clàssic de «parènquima de luxs».

Hem fet l'exploració seguint FAUVERT²⁷, GIRARD³⁴ i CACHIN¹⁸ sota la pauta següent:

1. *Exploració de la funció biliar:*

Dosifiquem els components de la bilis i llurs derivats o precursors en sang, orina o femta (pigments biliars, sals biliars, colesterol i especialment la fosfatasa alcalina).

2. *Exploració de la deficiència hepatocel·lular:*

Per a valorar una deficiència cel·lular ens basem en la investigació del dèficit de síntesi hepàtica de substàncies que es troben en el plasma i que són, per ordre decreixent, els factors de coagulació, l'albumina sèrica i els esters del colesterol.

Encara que pequi de la manca d'especificitat que hem dit, fa possible el detectar una alteració funcional quan l'examen clínic no dona cap dada.

3. *Exploració de la funció de depuració plasmàtica:*

El fetge té la missió d'apropiar-se de certes substàncies que transporta la sang i eliminar-les per la bilis. Aquesta funció de depuració plasmàtica és important per a valorar la capacitat funcional del fetge, i permet de diferenciar alteracions cel·lulars de pertorbacions de l'excreció biliar.

Es fan servir proves dinàmiques; la més emprada és la depuració de la bromo-sulfon-ftaleïna.

4. Proves de citòlisi:

La lisi celular ve precedida de lesions bioquímiques que originen un alliberament precoç de substàncies citoplasmàtiques (enzims, ferro, vitamina B₁₂) com a conseqüència de la lesió celular (dèficit celular ja esmentat i que valorava el «fetge absent»). Aquestes substàncies valoren el fetge present però lesionat. Entre les proves d'enzims de la citòlisi tenim:

Enzims globals: aldolasa i lactat-dehidrogenasa.

Enzims pseudo-específics: transaminases.

Enzims específics: Ornitina-carbamil-transferasa.

Entre les proves d'inflamació que acompanyen la lisi tenim:

Proteïnograma.

Test al timol de MAC LAGAN.

Siderèmia.

5. Proves que consideren un aspecte molt concret:

Antigen Austràlia. — Descobert per BUMBLERG, en un nadiu australià, ha estat assimilat a l'agent responsable de l'hepatitis vírica de tipus sèric (Virus B)⁸⁵.

Sembla que posteriorment hom ha vist que és possible de trobar-lo en ambdós tipus d'hepatitis. Malgrat això, té interès en el rastrejament de portadors sans amb finalitats transfusionals i com a indicatiu de l'evolució cap a la cronicitat de moltes hepatitis⁸⁴.

α -1-fetoproteïna. — És una proteïna elaborada per l'embrió durant la seva vida fetal, però que en determinades situacions pot posar-se de manifest en l'adult^{1, 105, 109}.

Sembla que és bastant específica del càncer primitiu de fetge; hom també la pot trobar en altres quadres patològics. Malgrat tot, i com dèiem en l'Antigen Austràlia, té un interès cert en l'exploració biològica del fetge¹⁰⁸.

Els factors de la coagulació en las hepatopaties

Un dels objectius essencials que es proposa l'exploració del fetge és d'avaluar les conseqüències biològiques de la insuficiència hepatocel·lular que no es manifesten sinó després de la destrucció d'una massa important del teixit.

Per això mesurem la importància de dèficit de la síntesi hepàtica de substàncies que es troben en medi sanguini i la manca de les quals permet de parlar d'una síndrome de deficiència hepàtica.

Una de les substàncies que hem vist és ideal per a aquesta avaluació: són els factors de la coagulació.

Aquests tenen a més un altre avantatge en llur determinació, i és que, d'una part, ens permeten la valoració afinada i precoç de la insuficiència hepàtica, i d'una altra permeten de prevenir el perill d'hemorràgies, freqüents en una bona part d'aquestes malalties. En el fetge té lloc la síntesi de la majoria dels factors de la coagulació, són:

El *F. IX* (Factor antihemofílic B)

El *F. I* (Fibrinogen)

El grup de factors que valora el temps de QUICK, del «complex protrombínic», que són:

Els *F. II* (Protrombina veritable)

El *F. V* (Accelerina)

El *F. VII* (Proconvertina)

El *F. X* (Factor Stuart)

Per això el temps de QUICK (encara mal anomenat «temps de protrombina») i que mesura els *F. III, V, VII* i *X*, és un examen important i fonamental davant qualsevol alteració hepàtica.

Cal tenir en compte que no tota alteració del temps de QUICK és forçosament de causa hepàtica; la pauta següent servirà molt a aquest fi:

F. II, V, VII, i X:

Dèficit congènit.

Un sol factor és baix, poc freqüent i generalment ben compensat.

Dèficit adquirit.

Pot ésser per:

Defecte de producció ¹. — Avitaminosi K (el *F. V* és normal).

Defecte de producció *. — Avitaminosi K (el *F. V* és normal).

Insuficiència hepàtica. — El *F. V* sol ésser baix.

Destrucció exagerada. — Fibrinòlisi aguda.

Coagulopaties de consum.

Els *F. VII* i *X* són els primerament disminuïts, mentre que la baixa del *F. V* és senyal d'agreujament.

* El test de Koller pot diferenciar una avitaminosi K d'una insuficiència hepàtica.

L'allargament del temps de QUICK es posa de manifest quan hi ha un 50 % de la massa de parènquima afectat.

La disminució del *F. IX* és menys forta que la dels factors del complex protrombínic.

Quan al *F. I* (fibrinogen), la seva disminució tarda més i cal vigilar que no hi hagi una fibrinòlisi associada.

Cal vigilar el mètode de determinació, els mètodes opacimètrics de valoració del fibrinogen en cas de cirrosi dóna un valor més baix que el normal. Hom ha d'emprar mètodes cronomètrics³⁴.

La disminució més important del fibrinogen es presenta en els malalts amb cirrosi o hepatitis molt greus. En principi aquesta baixa era atribuïda a defecte de la síntesi hepàtica del fibrinogen, però hom ha vist que és acompanyada de:

1. Una alteració del pas de fibrinogen a fibrina i un allargament del temps de trombina.

Això és degut probablement a la formació per part del fetge d'una molècula defectuosa³⁴ (disfibrinogenèmia), a la presència d'anticoagulants circulants o a la de productes de degradació que tenen una acció antitrombínica i inhibidora de la polimerització de la fibrina.

2. Una disminució del nombre de plaquetes atribuïble a un hiperesplenisme per hipertensió portal. Aquesta disminució és acompanyada d'alteracions qualitatives amb modificacions de les activitats tromboplàstiques i antiheparíniques, i una alteració de la capacitat d'estructuració del coàgul.

3. Una major activitat fibrinolítica atribuïble en un principi a falta de capacitat depuradora del fetge sobre els activadors tissulars de la fibrinòlisi.

Això fa pensar^{7, 88, 107} que, en el cas de la cirrosi, pot haver-hi un procés de coagulació intravascular disseminada juntament amb un augment de l'activitat fibrinolítica pels motius vistos; per a intentar de diferenciar-los, el nombre de plaquetes pot ésser un bon criteri: normal i lleugerament abaixat en les fibrinòlisis, i baix en la coagulació intravascular.

L'agregació plaquetària es fa pels processos indicats; és demostratiu l'esquema de la figura 10.

La tromboelastografia en les malalties hepàtiques

La tromboelastografia permet de valorar la fase plasmàtica alterada en les hepatopaties i l'activitat plaquetària; llavors serà un bon control en malalts hepàtics.

DE NICOLA i MAZZET, i altres autors ^{19, 21, 68, 70}, han estudiat les variacions del tromboelastograma en malalts hepàtics i han observat un augment d'Am, de r i de k i una disminució d'Emx. MASURE ⁷⁰ ha estudiat per tromboelastografia les diferències qualitatives entre el fibrinogen d'individus normals i el de cirròtics.

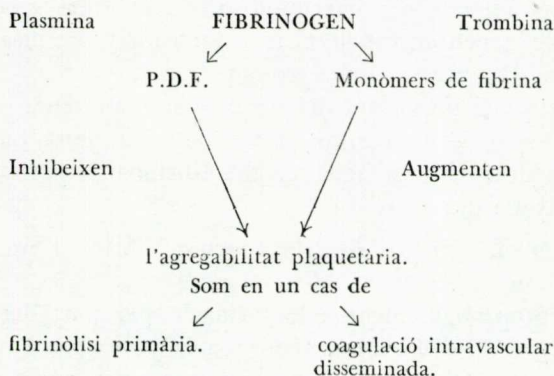


FIG. 10. — Agregabilitat plaquetària en la cirrosi

En descriure les constants tromboelastogràfiques, hem vist la importància que sobre elles tenen els factors de la coagulació, una activitat plaquetària correcta i que qualsevol alteració d'aquests factors altera forçosament el TEG. També hem vist que fent el TEG per triplicat, les possibilitats d'obtenir valors més afinats són més grans.

Tenint en compte que aquests factors són sempre alterats per una disfunció hepàtica, com ja dèiem a la introducció del nostre treball, l'objectiu ha estat de fer el TEG per triplicat (STC, PRP i PDP) en malalts afectats d'hepatopaties (fig. 11).

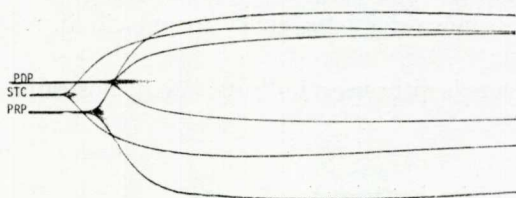


FIG. 11. — Imatge d'un TEG normal per triplicat amb STC, PRP i PDP.

Això pensem que és original fins aquest moment, puix que no coneixem cap estudi fet amb tromboelastografia per triplicat en qualsevol

entitat patològica i menys encara en un camp tan ric per a estudiar alteracions de l'hemostàsia com és el camp dels malalts hepàtics.

MATERIAL I MÈTODES

Tromboelastògraf

Hem fet servir el tromboelastògraf segons HARTERT, fabricat per la firma HELLIGE, model 2601 D. L'aparell porta tres cubetes que permeten de fer totes tres determinacions alhora. En la introducció hem vist ja la descripció de l'aparell.

Agregòmetre

Hem fet servir el model EEL-169 de la firma CORNING-EEL connectat a un enregistrator OMNI-SCRIBE.

Material de vidre

Tot el material de vidre emprat ha estat degudament siliconat.

Com a silicona, hem fet servir un tipus soluble en aigua i molt còmode d'aplicar, el SILICLAD de la firma CLAY ADAMS.

Per siliconar el material, hem seguit la tècnica següent:

1. L'hem rentat amb un bon detergent, aclarit amb aigua de l'aixeta i després amb aigua destil·lada.
2. Hem tingut el material 10 minuts en un bany d'una solució de SILICLAT al 2 % feta amb aigua de l'aixeta, tèbia, a la qual afegim unes gotes d'amoníac per cada 100 ml.
3. L'hem rentat novament per tal d'eliminar la silicona sobrant, i hem fet l'últim rentat amb aigua destil·lada.
4. L'hem portat a l'estufa 10 minuts a 100 °C.

El material tractat d'aquesta manera hom el fa servir només una vegada.

Per a les agulles i objectes metàl·lics el procediment és el mateix, però preparant la solució de SILICLAT al 5 % i prolongant el temps del bany a 20 minuts.

Per a treure la capa de silicona, n'hi ha prou amb un bany de NaOH N.

Reactius

Per a la tromboelastografia hem fet servir:

1. Solució de citrat trisòdic al 3,8 % en aigua destil·lada. No cal afegir-hi antisèptics però sí conservar-la a 4 °C.

2. Solució mare de Cl_2Ca al 10 ‰. Hem fet servir el Cl_2Ca sec, pur, escoriforme de la *Unión Chimique Belge*, preparant una solució lleugerament més concentrada, tot valorant-la pel mètode de Schaaes i diluint-la fins a concentració exacta. Cal conservar-la a 4 °C.
3. Solució de Cl_2Ca a 1,29 g/100 ml, que es la solució de treball. Hom la prepara fàcilment diluint 1,29 ml de la solució mare fins a 10 ml amb aigua destil·lada. Cal conservar-la a 4° un màxim de 10 dies.
4. Vaselina líquida oficial.

Per a l'agregació plaquetària hem fet servir, com a agents agregats, ADP, adrenalina i col·lagen, tots ells formant part de l'equip Agregatest fornit per la firma STAGO. Hem fet la dilució amb tampó de Michaelis de pH 7,30 per a l'ADP i l'adrenalina; per al col·lagen hem fet servir un tampó de pH 7,4 de TRIS-Veronal, ambdós també fornits per la firma indicada.

Extracció de la sang

El malalt en repòs i dejú. Fem l'extracció amb agulla siliconada del tipus 25/11 connectada a un tub de plàstic sense xeringa amb el torniquet de goma posat alt i poc apretat a la vena cubital. La punció ha d'ésser tècnicament correcta, menyspreant els primers 2-3 ml, i recollint els altres de manera que caiguin directament dintre un tub siliconat que conté la solució de citrat, de manera que la proporció final sang/citrat sigui d'1/9.

Invertim diverses vegades el tub tapat amb el dit recobert d'un film de plàstic de manera que es barregin bé i procurant de no fer espuma. Aquesta extracció ens serveix per a totes les proves, tant la de la tromboelastografia com la de l'agregació plaquetària.

A continuació, sense treure l'agulla, fem l'extracció per a totes les altres proves que calgui.

Cal tenir en compte fins el més mínim detall de tècnica en l'extracció; ho hem fet sempre personalment, sense fiar-nos mai del personal auxiliar.

Conservació

Hem conservat la sang a temperatura ambient i hem procurat de fer sempre les determinacions dintre les 4 hores després de l'extracció.

No és convenient —com aconsella algun autor— de conservar les

mostres de sang a 4 °C. Sembla que pot haver-hi alteracions plaquetàries amb alliberació del fp_3 ^{52, 83}.

D'altra part, a aquesta temperatura ha estat demostrada una alteració morfològica de les plaquetes, visible per microscòpia electrònica, amb formació d'imatges en forma d'estrella, amb pèrdua progressiva de l'activitat retràctil, en gran part no recuperable en passar a temperatura ambient, i naturalment amb influència damunt la constant Am.

Sembla que la temperatura òptima de conservació és la de 22°⁷⁶.

Preparació de les mostres de sang

Per a l'agregació fem servir el PRP obtingut per sedimentació espontània; en cas que la sedimentació sigui molt ràpida, treiem la capa superior de PRP amb una pipeta siliconada, passem a un altre tub siliconat i barrejem el plasma abans de la determinació.

Per a la STC no hi ha cap inconvenient, barrejant-hi la sang si ha sedimentat.

Per al PDP hem centrifugat 30 minuts a 4.000 spm. El plasma sobrenedant, pràcticament privat de plaquetes, ens serveix també per a diluir el PRP si el nombre d'aquestes és molt alt, en fer l'agregabilitat. En separar el PDP, hem anat amb molt de compte de no acostar la pipeta a la superfície de l'anell de separació entre glòbuls i plasma, a fi de no emportar-nos plaquetes acumulades en aquesta part⁵⁷.

TÈCNiques DE LA DETERMINACIÓ

Tromboelastografia

Posem en marxa l'aparell uns 25-30 minuts abans de començar les determinacions. Al costat tenim un bany maria elèctric a 37 °C. Un cop el sistema de calentament de les cubetes ha arribat a 37 °C posem a calentar al bany maria les mostres de sang i la solució càlcica uns 4-5 minuts.

Passem a continuació 0,25 de cada una de les mostres (STC, PDP, PRP) a cada una de les tres cubetes del tromboelastògraf, afegim a continuació 0,1 ml de la solució càlcica, i baixem i pugem el cilindre metàl·lic de cada cubeta 3-4 vegades a fi de barrejar bé la sang i la solució càlcica. Deixem llavors el cilindre dins la cubeta en contacte amb la barreja reaccionant i ho cobrim amb una mica de vaselina líquida de manera que dins la capa de vaselina no quedin bombolles.

Combinem l'operació a fi que entre el moment de la barreja i el de recal·cificació passi un minut, i que l'estada de la sang o plasma en la cubeta esperant la recal·cificació no passi tampoc d'un minut, ja que

podria ocasionar una activació del sistema intrínsec si s'allargava molt el temps de contacte ⁴³.

Al cap, doncs, d'un minut posem en marxa el sistema de registre fotogràfic. Normalment, la durada total del registre és d'una hora i mitja a dues.

Una vegada acabada la determinació, passem el cilindre que té el paper impressionat a una cambra fosca i revelem el paper. Hem fet servir el Negre Neutre Plemen i fixador àcid Plemen, i rentat abundant final. Recentment la firma preparadora i fabricant del tromboelastògraf ha posat al mercat un sistema mecànic de revelat, el qual, ajuntat a l'aparell, dóna ja directament el paper revelat. No tenim personalment experiència en aquest sistema.

Han estat nombroses les variants tècniques a la metòdica de la tromboelastografia. Això fa que moltes vegades no siguin comparables els resultats de diferents autors. A la taula (2) posem les tècniques emprades per diferents autors, sense que la relació sigui exhaustiva.

La tècnica emprada per nosaltres és la que ens sembla més adient per nombrosos motius ¹⁰⁴.

Però hem de remarcar que, sigui la que sigui la tècnica que hom adopti, cal respectar escrupolosament tots els detalls fins el més petit, de la tècnica, perquè, si no els resultats poden no ésser correctes ni concordants.

Hem fet totes les determinacions per triplicat, és a dir amb STC, PRP i PDP, determinacions conjuntes que no hem vist fetes en cap dels treballs consultats i que tenen l'avantatge del procediment ja esmentat abans.

Agregació plaquetària

Hem emprat la tècnica fotomètrica descrita per BORN ¹¹.

Com a substàncies agregants hem emprat l'ADP a tres concentracions (0,5, 1,25 i 2,50 micromol), l'adrenalina a concentració final 5 micromol tot diluint les solucions mares amb tampó MICHAELIS a pH 7,3, i per al col·lagen una quantitat de 200 microgram per determinació preparat segons la tècnica indicada per la firma fornidora i tampó de TRIS-veronal a pH 7,4.

Per a cada determinació posem 0,3 ml de PRP a la cubeta termostàtica de l'agregòmetre, i ajustem la transmissió a un 90 % i posteriorment a un 10 % amb un plasma PDP.

Posem en marxa el registrador i al cap de 10-15 segons hi afegim 0,1 ml de la substància agregant, observem la corba que veiem que es desenvolupa, i el parem al cap d'uns 5 minuts.

Calculem la velocitat d'agregació segons CAEN i col·lab. ¹⁶, i també

l'agregació al cap de 4 minuts. En el cas del col·lagen cal calcular també el període de latència.

En cas d'obtenir una corba bifàsica, hom pot mesurar la velocitat d'agregació en ambdós pendents.

ESTUDI DELS MALALTS

Els malalts d'aquest treball són de l'Hospital Provincial de Santa Caterina de Girona, concretament dels serveis de Cirurgia General (Dr. Vidal Garcia Bragado), d'Aparell Digestiu (Dr. López Alumà) i de Medicina General (Dr. Joan Mascaró Roura), i del nostre laboratori particular.

Tots els malalts pertanyen a un dels grups objecte d'estudi:

Hepatitis: Malalts d'hepatitis vírica, un d'ells del tipus B (sèrica) i altres del tipus A (infecciosa). Els criteris per a classificar-los han estat els antecedents transfusionals i d'injeccions repetides, els contactes amb persones afectades d'hepatitis i l'antigen Austràlia.

En l'estudi tromboelastogràfic i d'agregabilitat, hem vist la malaltia en tres estadis:

Fase I: La presa de sang ha estat feta a l'aparició del brot icteric, dins els 5 primers dies. La SGPT ha estat sempre per damunt de 500 u.W.

Fase II: La presa de sang ha estat feta entre els 15-30 dies aproximadament des de l'aparició del brot icteric. Els nivells de la SGPT han estat per sota de 500 u.W. pràcticament en tots els casos.

Fase III: La presa de sang ha estat feta almenys 30 dies després de l'aparició del brot icteric. La SGPT és normalment inferior a 100 u.W.

Cirrosi: Tots són malalts diagnosticats clínicament i biològicament, tots amb biòpsia hepàtica i laparoscòpia. També tots ells són malalts hospitalitzats; alguns presenten ascites.

Icterícies obstructives: Comprèn un grup de malalts amb obstrucció amb litiasi i neoplàsies tots ells en fase icterica.

ESTUDI BIOLÒGIC DELS MALALTS

A part les proves que són fonamentals en aquest estudi, han estat fetes les proves normals a fi de valorar el funcionalisme hepàtic i l'estat de l'hemostàsia dels malalts.

Seguint els criteris de FAUVERT, GIRARD i CACHIN^{18, 27, 34}, per a valorar el funcionalisme hepàtic hem fet:

1. Exploració de la funció biliar pel que fa a bilirubina, colesterol i fosfatasa alcalina.
2. Avaluació del dèficit hepatocel·lular a partir dels factors de la coagulació (temps de QUICK, i ocasionalment *F. II i V*).
3. Estudi de la funció de depuració plasmàtica mitjançant la prova de depuració a la bromosulfoftaleïna.
4. Proves de citòlisi: Transaminases, proteïnograma, prova de MAC LAGAN i siderèmia.
5. Eventualment, altres proves si clínicament hom ha considerat que calia fer-les, com és ara les de l'antigen Australià, α -1-fetoproteïna, leucina-aminopeptidasa, ornitina-carbamil-transferasa, etc.

Prescindim del comentari d'aquestes proves i dels resultats trobats per tal com no formen part directament del nostre estudi i el diagnòstic clínic dels malalts ha estat fet en el centre indicat. El nivell de transaminases ens ha ajudat, això si, per a classificar les hepatitis víriques en tres fases tal com hem indicat.

Per a l'estudi de l'hemostàsia hem fet:

Recompte de plaquetes segons el mètode de PIETTE en contrast de fases⁸¹.

Temps de QUICK.

Temps de tromboplastina parcial.

Temps de sagnia i coagulació (DUKE i LEE-WHITE).

Prova de lisi del coàgul d'euglobulines (VON KAULLA, modificada per RABY⁸⁸).

Determinació del fibrinogen^{20, 55}.

Estudi del F.V.

Proves de paracoagulació (etanol i protamina)^{35, 54}.

Aquestes dues darreres només eventualment.

Quant a les proves de coagulació, hem trobat les anomalies següents:

Hepatitis: Totes les proves fetes han estat pràcticament dins els valors normals.

Un temps de QUICK lleugerament allargat, entre un 70 % i un 100 % en complex protrombínic. El temps de tromboplastina parcial també lleugerament allargat, entre 50-70 segons (normal, 40-50), però d'una manera menys constant que en el temps de QUICK.

Les plaquetes, normals, i també les altres proves.

Icterícies obstructives: El fet més significatiu ha estat un temps de QUICK quasi constantment allargat, entre valors corresponents a un 40-70 % de complex protrombínic, i també un augment menys significatiu del temps de tromboplastina parcial.

Les plaquetes, normals. Els temps de sagnia, aproximadament en un 50 % dels casos ha estat entre 2,5-3,5 minuts, i en alguns casos, pocs, el temps de coagulació ha estat per damunt de 12 minuts.

En dos casos no hem observat retracció del coàgul, malgrat una xifra normal de plaquetes.

Cirrosi: En el teips de QUICK hem trobat valors del 15 % al 50 % i també un augment notable del temps de tromboplastina parcial.

En 6 casos hem trobat recomptes de plaquetes per sota de 200.000 per mm^3 ; en un cas eren 76.000.

El temps de coagulació i sagnia eren francament allargats, i el fibrinogen era entre 0,60-2,00 g‰.

En dos malalts hem trobat un temps de lisi del coàgul d'euglobulines curt (per sota de 6 hores) i en tres d'elles la prova de paracoagulació a l'etanol i protamina han resultat positives.

Amb això que hem dit, creiem donar una idea suficient de l'estat de l'hemostàsia; no donem els resultats en detall, perquè allargarien excessivament l'exposició i, d'altra part, són concordats amb la bibliografia existent i no aporten res de nou.

Constants calculades

Són les que hem dit quan hem fet la descripció de les constants.

Com dièiem, han estat proposades moltes més constants; les unes només són útils en casos molt concrets (fibrinòlisi), i les altres no diuen res de nou, i solament ens complicarien els càlculs estadístics.

En PRP hem calculat:

$$r, k, Am \text{ i } Am/r+k$$

Amb elles valorem la formació de la protrombinasa (r) i la formació de la trombina i fibrina (k i Am); també valorem l'estructuració del coàgul plasmàtic (Am), i $Am/r+k$ ens dóna una idea global de la coagulabilitat plasmàtica.

En STC hem calculat:

$$r, k, Am \text{ i } l'IPT$$

Valorem les mateixes coses que en el cas anterior, i a més el factor cel·lular i, en r, l'acció dels factors tromboplàstics eritrocitaris.

L'IPT ens dóna una idea més afinada de la coagulabilitat global en sang total i de l'estructuració del coàgul, puix que valora un coàgul veritablement fisiològic (sang total) i no solament plasmàtic.

En PDP hem calculat:

$$r, k, Am$$

Amb r valorem la formació de protrombina en absència del fp 3.

Amb Am valorem el fibrinogen. En alguns casos del PDP hom no ha pogut calcular k perquè l'Am no arribava als 20 mm.

També hem calculat l'acció trombotinàmica de les plaquetes (Ap).

Valors normals

Exposem a la taula 1 els valors obtinguts en un grup d'adults normals, i a la taula 2 els obtinguts en un grup de nens normals d'edat per sota de 7 anys.

A les taules 5 i 6 figura un estudi estadístic d'ambdós resultats, seguint els criteris ja indicats.

Valors dels malalts

A les taules 6 a 10 exposem els valors obtinguts en un grup de malalts cirròtics, en un grup de malalts amb icterícies obstructives i en un altre grup amb hepatitis vírica, distribuïts en tres fases segons l'evolució de la malaltia.

A continuació, a les taules 11 a 15, figura l'anàlisi estadística dels resultats.

Càlcul estadístic

En l'anàlisi estadística dels resultats seguim FRAILE²⁹ i BURN¹⁵, calculant per a cada grup de valors la mitjana aritmètica (M), la desviació estàndard (σ) i l'error estàndard, segons les equacions següents:

$$M = \frac{\sum X_i}{n} \quad \sigma = \sqrt{\frac{d^2}{n-1}} \quad \varepsilon = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

TAULA 1. — VALORS TROBATS EN INDIVIDUS ADULTS SANS.

Malalt	P. R. P.			S. T. C.			P. D. P.			Sexe	Edat	Ap		
	r	k	Am	Am/r+k	r	k	Am	r	k				Am	
S. T.	21	6	61	2,26	18	16	46	4,70	40	48	28	M	60	33
M. M.	22	8	54	1,80	14	10	44	7,90	38	40	26	F	18	28
M. R.	23	7	60	2,00	16	14	50	7,10	41	40	24	M	52	36
E. S.	20	5	56	2,23	18	15	45	5,45	28	18	28	M	68	28
M. B.	20	7	54	2,00	16	16	46	5,29	40	32	27	F	48	27
M. C.	20	7	60	2,22	15	14	45	5,85	36	30	28	M	54	32
J. V.	18	9	58	2,15	14	14	42	5,15	41	17	28	M	60	30
E. V.	24	8	58	1,81	10	14	40	4,77	35	14	30	F	34	28
R. F.	20	10	58	1,93	13	13	40	5,15	43	37	30	F	60	28
J. S.	18	7	54	2,16	15	11	42	6,58	36	30	24	F	33	30
V. E.	22	9	56	1,81	17	12	44	6,54	44	36	24	F	58	

TAULA 2. — VALORS TROBATS EN UN GRUP DE NENS SANS.

Malalt	P. R. P.			S. T. C.			P. D. P.			Sexe	Edat	Ap		
	r	k	Am	Am/r+k	r	k	Am	r	k				Am	
J. M.	15	7	49	2,20	16	19	31	2,36	24		17	M	2	32
J. S.	25	9	48	1,38	22	14	39	4,55	41	25	24	M	3	24
M. P.	22	7	55	1,72	21	22	38	2,90	18	18	30	F	8	25
L. M.	20	7	50	1,84	16	16	38	3,70	30	19	25	F	6	25

TAULA 3. — ESTUDI COMPARATIU DE LES DIVERSES METÒDIQUES D'ACTUACIÓ SEGONS
ELS DIFERENTS AUTORS.

Autor	Proporció Citrat/vol. total	Sol. recalificadora Concentració	Rel. Plasma Sol. càlcaica	Determinada sobre
HARTERT	al 3,8 %	M/40 0,78 gr. %	0,25/0,10	STC
HARTERT	al 3,8 %	0,278 gr. %	0,36/0,36	Plasma
HARTERT	al 3,8 %	0,117M 1,29 gr. %	0,30/0,06	Plasma
LEROUX	al 3,8 %	1,29 gr. %	0,25/0,10	Plasma
RABY	a l'1,34 %	0,645 gr. %	0,25/0,10	STC
DE NICOLA	(Ox. sòdic)	1,29 gr. %	0,25/0,10	Plasma
	al 9,0 %			
RABY	al 3,8 %	1,29 gr. %	0,25/0,10	Plasma
POTRON	al 3,8 %	0,278 gr. %	0,36/0,36	Plasma
DEVAUX	al 3,8 %	1,29 gr. %	0,30/0,10	Plasma

TAULA 4. — ESTUDI ESTADÍSTIC DELS VALORS TROBATS EN UN GRUP D'ADULTS SANS.

VALORS	MITJANA ARITM. M	DESV. ESTANDARD σ	NOMBRE VALORS n	ERROR ESTANDARD ϵ	t STUDENT	LIMIT. FIDUC. e t
PRP	r	1,9022	11	0,5735	2,2281	1,2779
	k	1,4397	11	0,4341	2,2281	0,9672
	Am	2,5620	11	0,7725	2,2281	1,7211
	Am/r+k	2,0345	11	0,0544	2,2281	0,1212
STC	r	2,3433	11	0,7065	2,2281	1,5742
	k	1,9164	11	0,5778	2,2281	1,2875
	Am	2,9326	11	0,8842	2,2281	1,9701
	IPT	1,0351	11	0,3121	2,2281	0,6954
PDP	r	4,5005	11	1,3570	2,2281	3,0234
	k	10,8116	11	3,2598	2,2281	7,2632
	Am	2,2361	11	0,6742	2,2281	1,5022
Ap	30,0000	2,8674	10	0,9068	2,2622	2,0513

TAULA 5. — ESTUDI ESTADÍSTIC DELS VALORS TROBATS EN UN GRUP DE NENS SANS

VALORS	MITJANA ARITM. M	DEV. ESTANDARD σ	NOMBRE VALORS n	ERROR ESTANDARD σ_e	STUDENT t	LIMIT. FIDUC. $e \pm$
PRP	r	4,2032	4	2,1016	3,1825	6,6888
	k	1,0000	4	0,5000	3,1825	1,5913
	Am	3,1091	4	1,5546	3,1825	4,9474
	Am/r+k	0,3369	4	0,1684	3,1825	0,5361
STC	r	3,2016	4	1,6008	3,1825	5,0945
	k	3,5000	4	1,7500	3,1825	5,5694
	Am	3,6968	4	1,8484	3,1825	5,8826
	IPT	0,9560	4	0,4780	3,1825	1,5213
PDP	r	9,8107	4	4,9054	3,1825	15,6113
	k	3,7859	3	2,1858	4,3027	9,4049
	Am	5,3541	4	2,6771	3,1825	9,98
Ap	26,5000	3,6968	4	1,8484	3,1825	5,8826

TAULA 6. — VALORS TROBATS EN UN GRUP DE MALALTS AMB CIRROSI

Malalt	P. R. P.			S. T. C.			P. D. P.			Ap*	
	r	k	Am	Am/r+k	r	k	Am	IP1	r		k*
T. F.	24	8	48	1,50	16	24	34	2,18	30	—	14
A. L.	19	8	41	1,52	11	18	31	2,49	21	19	24
A. P.	51	25	42	0,55	18	17	31	2,64	38	86	26
N. S.	31	10	53	1,29	14	12	42	6,00	41	26	24
E. M.	34	16	44	0,88	23	19	34	2,73	42	44	24
J. E.	41	11	39	0,75	21	23	34	2,25	130	—	—
J. A.	27	8	47	1,34	13	51	35	1,06	44	—	19
J. P.	12	9	47	2,24	11	37	24	0,86	47	—	16
J. P.	33	12	45	1,00	13	13	34	4,00	50	—	13
A. S.	26	12	36	0,95	28	89	19	0,25	21	89	19
A. C.	42	28	28	0,40	28	35	25	0,94	58	—	12
M. C.	37	21	30	0,52	28	28	26	1,15	78	—	—
M. Q.	26	10	52	1,44	10	22	34	2,36	47	—	18
J. C.	21	7	57	2,04	16	22	39	2,90	37	—	—
M. A.	56	24	60	0,75	42	54	45	1,51	11	150	20
J. G.	29	10	37	0,95	25	50	25	0,67	55	—	10

* En alguns casos no ha estat possible de calcular k i Am, i tampoc Ap, ja que l'amplitud màxima és inferior a 20 mm (cas de k) o bé durant el temps de desenvolupament el traçat no ha pogut arribar a separació neta entre ambdues línies de la corba

TAULA 7. — VALORS TROBATS EN UN GRUP DE MALALTS AMB ICTERICIES OBSTRUCTIVES.

Malalt	P. R. P.				S. T. C.				P. D. P.				Ap*
	r	k	Am	Am/r+k	r	k	Am	IPT	r	k	Am	Am	
M. M.	18	5	59	2,57	12	9	49	10,2	28	15	27	27	32
J. B.	18	9	62	2,30	20	18	53	6,22	62	74	24	24	38
E. C.	24	8	64	2,00	12	10	60	15,00	34	21	32	32	32
E. M.	19	6	77	3,08	11	8	58	17,2	29	9	46	46	31
J. V.	13	9	50	2,27	16	7	52	15,4	55	29	55	55	—
J. B.	20	4	65	2,71	18	15	43	5,00	27	17	49	49	19
F. A.	32	7	61	1,56	12	12	54	9,60	41	14	62	62	—
F. F.	17	9	56	2,15	8	19	37	3,10	20	15	30	30	26
J. B.	14	4	68	3,78	17	13	51	8,00	30	21	31	31	37
M. G.	19	5	61	2,54	14	13	45	6,30	22	11	31	31	30
N. J.	17	4	58	2,76	13	15	44	5,27	21	20	27	27	31

* Cf. Taula 6.

TAULA 8. — VALORS TROBATS EN UN GRUP DE MALALTS AMB HEPATITIS.

Fase I: Extracció de la sang entre el primer dia i el cinquè des de l'aparició de la icterícia. Pràcticament tots amb valors de de SGPT per damunt de 500 u.W. En el valors senyalats amb G o E vol dir que hi ha una imatge «de broc d'ampolla» o «d'esglaió».

Malalt	P. R. P.			S. T. C.			P. D. P.			Ap*		
	r	k	Am	Am/r+k	r	k	Am	IPI	r		k*	Am*
A. S.	28	9	59	1,59	26	14	37	4,20	47	26	27	32
J. A.	21	8	50 ^G	1,72	18	15	45	5,47	46	26	34	—
T. C.	15	3	55	3,06	13	18	35	3,00	22	17	27	—
M. R.	19	8	57	2,10	13	13	43	5,80	27	21	31	26
J. B.	27	6	66 ^G	2,00	16	13	46	6,50	37	55	22	—
X. J.	23	7	45 ^G	1,50	22	14	54	8,35	34	18	32	—
T. O.	35	14	64	1,31	20	24	46	3,55	58	—	—	—
I. A.	13	4	53 ^G	3,12	11	13	34	4,00	19	15	30	—
C. P.	30	14	42	0,95	21	13	46	6,50	45	30	27	—
L. P.	21	7	45 ^E	1,61	13	11	46	7,70	16	8	39	—
J. S.	20	7	57 ^G	2,11	15	15	44	5,25	41	32	27	—
C. S.	15	7	45 ^G	2,05	13	6	34 ^G	8,80	20	10	54	—
A. M.	15	5	50 ^G	2,50	21	16	25 ^G	2,06	32	18	24	—
A. F.	11	3	58 ^G	4,14	8	12	41	5,75	18	12	28	—
M. R.	20	5	65	2,60	14	8	47	11,10	23	7	28	35
S. M.	12	4	57 ^G	3,56	12	20	40	3,35	50	22	28	—
N. A.	17	4	56 ^G	2,67	16	9	40	7,44	34	13	43	—
C. M.	27	10	56 ^E	1,51	17	12	40 ^E	5,58	44	30	24	—

* Cf. Taula 6.

TAULA 9. — VALORS TROBATS EN UN GRUP DE MALALTS AMB HEPATITIS.

Fase II: Extracció de la sang entre el dies 15 a 30 des de l'aparició de la icterícia. Totes les SGPT són per davall de 100 u.W. En els valors senyalats amb G o E vol dir que hi ha una imatge «de broc d'ampolla» o «d'esglaió».

Malalt	P. R. P.			S. T. C.			P. D. P.			Ap
	r	k	Am	r	k	Am	r	k*	Am*	
A. S.	21	14	60 ^G	16	10	51	34	20	27	33
J. A.	23	8	59	16	11	46	24	12	44	15
T. C.	15	8	57	18	15	39	22	21	31	26
M. R.	27	7	48	17	13	41	40	37	28	20
J. B.	21	6	57	22	14	50	46	46	25	22
X. J.										
T. O.										
J. A.	13	5	61	17	15	42	26	71	22	39
C. P.	18	6	47	16	17	36	21	—	28	19
L. P.	19	7	46 ^E	14	20	30	17	15	34	12
J. S.										
C. S.	22	10	43	18	19	39	37	44	26	17
A. M.										
A. F.										
J. G.	19	5	51 ^G	12	7	— ^G	24	7	26	25
S. M.	27	9	54	32	25	38	75	61	40	14
N. A.										
G. M.										

* Cf. Taula 6.

TAULA 10. — VALORS TROBATS EN UN GRUP DE MALALTS AMB HEPATITIS.

Fase III: Extracció passats almenys 30 dies després de l'aparició de la icterícia. Totes les SGPT són per davall de 100 u.W.

Malalt	P. R. P.			S. T. C.			P. D. P.			Ap*		
	r	k	Am	Am/r+k	r	k	Am	IPT	r		k*	Am*
A. S.	28	12	55	1,38	20	23	38	2,65	62	40	26	29
J. A.	26	9	57	1,63	19	19	46	4,47	34	35	29	28
T. C.	17	7	57	2,38	17	19	44	4,16	35	30	23	34
M. R.	15	4	60	3,16	10	9	44	8,80	11	7	26	34
J. B.	24	8	64	2,00	15	20	47	4,45	57	17	33	31
X. J.	21	5	59	2,27	18	14	45	5,85	27	40	22	37
T. O.	31	8	23	0,59	23	19	39	3,37	64	64	32	—
I. A.												
C. P.	34	9	53	1,23	25	23	46	3,70	90	—	18	35
L. P.	18	8	58	2,23	14	16	44	4,92	22	10	34	24
J. S.	27	10	59	1,59	19	17	42	4,23	39	12	33	26
C. S.												
A. M.	37	12	58	1,18	19	21	45	3,92	68	—	—	—
A. F.	21	8	58	2,00	28	30	34	1,74	41	13	44	14
M. R.	27	10	53	1,43	17	15	42	4,80	40	40	21	32
S. M.	24	10	61	1,79	12	17	42	4,25	70	21	35	26
N. A.	18	6	12	2,58	22	30	40	2,33	44	22	29	32
C. M.	18	17	40	1,14	30	29	55	0,93	41	82	23	17

* Cf. Taula 6.

TAULA 11. — ESTUDI ESTADÍSTIC DEL GRUP DE MALALTS CIRRÒTICS.

V A L O R S	MITJANA ARIT. M	DEV. ESTANDARD σ	NOMBRE VALORS n	ERROR ESTANDARD ϵ	STUDENT t	LIMIT. FIDUC. ϵt
P R P	r	11,5713	16	2,8928	2,1315	6,1661
	k	6,9062	16	1,7266	2,1315	3,6802
	Am	8,9731	16	2,2433	2,1315	4,7815
	Am/r+k	0,5285	16	0,1321	2,1315	0,2516
S T C	r	8,7271	16	2,1818	2,1315	4,6505
	k	20,2711	16	5,0678	2,1315	10,8020
	Am	6,9089	16	1,7272	2,1315	3,6815
	IPT	1,4392	16	0,3598	2,1315	0,7669
P D P	J	27,3639	16	6,8410	2,1315	14,5815
	k	49,4449	6	20,1858	2,5706	51,8896
	Am	5,1727	13	1,4346	2,1788	3,1258
Ap	26,1667	8,5049	12	2,4552	2,2010	5,4038

TAULA 12. — ESTUDI ESTADÍSTIC DEL GRUP DE MALALTS AMB ICTERÍCIES OBSTRUCTIVES.

VALORS	MITJANA ARIT. M	DESV. ESTÀNDAR σ	NOMBRE VALORS n	ERROR ESTÀNDAR ϵ	STUDENT t	LIMIT. FIDUC. ϵt
PRP	r	5,1540	11	1,5540	2,2281	3,4624
	k	2,1106	11	0,6364	2,2281	1,4179
	Am	61,9091	11	2,0909	2,2281	4,6588
	Am/r+k	2,5200	11	0,1768	2,2281	0,3934
STC	r	3,5058	11	1,0571	2,2281	2,3552
	k	3,9312	11	1,1853	2,2281	2,6410
	Am	6,8742	11	2,0726	2,2281	4,6181
	IPT	4,7567	11	1,4342	2,2281	3,1956
PDP	r	13,8084	11	4,1634	2,2281	9,2765
	k	17,9848	11	5,4226	2,2281	12,0822
	Am	12,7458	11	3,8430	2,2281	8,5626
Ap	30,6667	5,6569	9	1,8856	2,3060	4,3482

TAULA 13. — ESTUDI ESTADÍSTIC DELS MALALTS AMB HEPATITIS (Fase I).

VALORS	MITJANA ARIT. M	DES. ESTANDARD σ	NOMBRE VALORS n	ERROR ESTANDARD ϵ	t STUDENT	LIMIT. FIDUC. ϵt
PRP	r	6,7410	18	1,5889	2,1098	3,3522
	k	3,2625	18	0,7690	2,1098	1,6224
	Am	7,1061	18	1,6749	2,1098	3,5336
	Am/r+k	0,8404	18	0,1981	2,1098	0,4179
STC	r	4,5565	18	1,0740	2,1098	2,2659
	k	4,2148	18	0,9934	2,1098	2,0960
	Am	6,6049	18	1,5568	2,1098	3,2845
	IPT	2,3012	18	0,5424	2,1098	1,1444
PDP	r	12,7023	18	2,9940	2,1098	6,3167
	k	11,7006	17	2,8378	2,1199	6,0159
	Am	7,9756	17	1,9344	2,1199	4,1007
Ap	31,0000	4,5826	3	2,6458	4,3027	11,3839

TAULA 14. — ESTUDI ESTADÍSTIC DELS MALALTS AMB HEPATITIS (Fase II).

V A L O R S	MITJANA ARIT. M	DEV. ESTANDARD σ	NOMBRE VALORS n	ERROR ESTANDARD e	t STUDENT	LIMIT. FIDUC. $e \pm t$
P R P	r	20,4545	11	1,3168	2,2281	2,9339
	k	7,7273	11	0,7873	2,2281	1,7542
	Am	53,0000	11	1,8974	2,2281	4,2275
	Am/r+k	1,9727	11	0,1749	2,2281	0,3897
S T C	r	18,0000	11	1,5897	2,2281	3,5421
	k	15,0909	11	1,5223	2,2281	3,3918
	Am	41,2000	10	2,0265	2,2622	4,5843
	IPT	5,0770	10	0,8224	2,2622	1,8762
P D P	r	33,2727	11	4,9820	2,2281	11,1003
	k	33,4000	10	6,9012	2,2622	15,6119
	Am	30,0909	11	2,0246	2,2281	4,5111
Ap	22,0000	8,2825	11	2,4973	2,2281	5,5642

TAULA 15. — ESTUDI ESTADÍSTIC DELS MALALTS AMB HEPATITIS (Fase III).

V A L O R S	MITJANA ARIT. M	DESV. ESTANDARD σ	NOMBRE VALORS n	ERROR ESTANDARD ϵ	STUDENT t	LIMIT. FIDUC. ϵt
P R P	r	6,3862	16	1,5965	2,1315	3,4030
	k	3,0869	16	0,7717	2,1315	1,6450
	Am	10,0480	16	2,5120	2,1315	5,3543
	Am/r+k	1,7863	16	0,1617	2,1315	0,3446
S T C	r	5,4345	16	1,3586	2,1315	2,8959
	k	5,8818	16	1,4705	2,1315	3,1343
	Am	4,6292	16	1,1573	2,1315	2,4668
	IPT	1,7978	16	0,4494	2,1315	0,9580
P D P	r	20,4254	16	5,1063	2,1315	10,8842
	k	21,5352	14	5,7555	2,1604	12,4342
	Am	6,8020	15	1,7563	2,1448	3,7668
Ap	28,5000	6,6881	14	1,7875	2,1604	3,8617

on X_i representa els valors individuals, d_i les diferències entre el valor mitjà i els valors individuals, i n el nombre de valors. La relació entre el valor real i el valor mitjà obtingut experimentalment s'expressa:

$$V_r = M \pm \varepsilon \cdot t$$

on V_r és el valor real i t una constant tabulada (Constant de STUDENT), diferent segons els graus de llibertat i la probabilitat (P) d'encertar que hom desitgi.

En la comparació entre grups, a fi de determinar la significació de la diferència entre les mitjanes de cada grup, apliquem el criteri de STUDENT, tot calculant la constant t , segons la fórmula:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\left(\frac{\sum d_1^2 + \sum d_2^2}{n_1 + n_2 - 2}\right) \left(\frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2}\right) \left(\frac{\sigma_1}{\sqrt{n_2 - 1}} + \frac{\sigma_2}{\sqrt{n_1 - 1}}\right)} = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 + n_2}}}$$

DISCUSSIÓ

La part bàsica és la comparació, pels procediments estadístics ja indicats, dels resultat obtinguts entre el grup d'adults sans amb els dels grups següents: nens sans, malalts amb cirrosi, malalts amb icterícia obstructiva i malalts amb hepatitis en tres estadis de la malaltia.

La segona part de la discussió dels resultats serà l'anàlisi dels traçats especials obtinguts en uns grups determinats.

Comparació del grup d'adults sans amb el de nens sans

En el PRP hom observa una diferència estadísticament significativa ($P < 0,001$) en el sentit d'una disminució de la constant A_m . En STC la diferència és més important, puix que comprèn r , k , i A_m . En PDP hom no observa diferència estadísticament significativa. Es poden explicar les diferències observades per una lleugera disminució de la síntesi de factors de la fase plasmàtica en els nens. Això és més observable en la STC, i ens confirma l'avantatge de practicar tots tres tipus de traçats, ja dèficits molts lleugers no es posen de manifest en el PRP i sí en la STC en exigir la massa cel·lular un esforç més gran de la fibrina per tal d'englobar-la, i així sensibilitza la prova. Més endavant veurem que aquest fenomen es repetirà d'una manera molt constant.

Comparació del grup d'adults sans amb el de malalts amb cirrosi

Ací trobem una diferència estadísticament molt significativa.

Pràcticament totes les constants varien (menys la r de la STC i del PDP, i la Ap).

On hi ha més discordança és a les constants transversals.

Am en totes tres modalitats i les seves constants derivades Am/r-k i l'IPT; en tots els casos, les $P < 0,001$ han d'ésser atribuïdes a una disminució important del fibrinogen. Bé que en els malalts amb cirrosi no sigui solament el fibrinogen l'únic factor disminuït, aquest és el que es tradueix amb més importància en la tromboelastografia. Malgrat que hi ha un dèficit també important dels factors que intervenen en la formació de protrombinasa, aquest és menys evident en el TEG, ja que, tractant-se de malalts amb un temps de Quick i de tromboplastina parcial molt allargat, els valors de r i k resten proporcionalment menys disminuïts en comparació amb els adults normals ($P < 0,01$). Això ens confirma que, com totes les proves globals, la tromboelastografia és un xic menys sensible als dèficits d'aquests factors que les proves més específiques.

És important d'assenyalar el fet que la r de la STC sigui pràcticament normal; ho atribuïm a l'aportació de factors tromboplàstics d'origen eritrocitari. Creiem que aquest fet és important, puix que aquesta aportació que podríem anomenar «extrínseca» compensa el dèficit dels factors formadors de la protrombinasa.

Comparació entre el grup d'adults normals amb el de malalts amb icterícia obstructiva

En el grup d'icterícies obstructives hom observa estadísticament una gran concordància entre ambdós grups.

En les constants transversals i els índexs derivats d'elles hi ha una lleugera discordança ($P < 0,05$) poc significativa però que crida l'atenció a favor d'un augment, precisament en el grup de malalts. Pot ser podria atribuir-se a un lleuger augment del fibrinogen, tractant-se d'un procés inflamatori²⁴.

Comparació entre el grup d'adults normals i el de malalts amb hepatitis

En les hepatitis hem fet les tres determinacions del TEG, una d'elles en iniciar-se el brot icteric, dins els 4-5 dies primers com a màxim; la segona entre els 15-25 dies de l'aparició del brot, i la darrera al voltant dels 40-60 dies, quan clínicament el malalt sembla guarit.

Un tempteig previ entre els resultats dels malalts que han donat una prova d'antigen Austràlia positiu i negatiu, ens ha demostrat una correlació absoluta de valors, per què hem renunciat a fer una anàlisi estadística per separat bo i dividint-los en dos subgrups.

Ens ha semblat interessant, per contra, de fer un estudi comparatiu dels adults normals amb els tres grups que anomenarem des d'ara hepatitis-I, hepatitis-II i hepatitis-III, i d'aquests tres grups entre ells mateixos.

Normals-hepatitis-I

No trobem diferències estadísticament significatives entre aquests dos grups; només en la k del PDP hi ha una $P < 0,05$. Podem afirmar que en aquest estadi de l'hepatitis el TEG reflecteix una normalitat pràcticament absoluta.

Normals-hepatitis-II

Igual que en la comparació anterior, no hi ha cap diferència estadísticament significativa entre ambdós grups.

Normals-hepatitis-III

En aquest cas tampoc no hi ha diferències estadísticament significatives entre els valors del grup d'adults normals i del de malalts en el cas del PRP i del PDP.

En el TEG fet amb STC hi ha una diferència estadísticament significativa en el k i l'IPT ($P < 0,01$), i més petita en r ($P < 0,05$), no afectant Am. Això fa pensar en un lleuger dèficit de factors formadors de la protrombina, no posat de manifest en el primer estadi de la malaltia. El TEG per les seves característiques especials en relació amb el STC que, com hem vist, sensibilitza la prova, posa de manifest aquest lleuger dèficit, no demostrable en el PRP.

El fet que Am sigui normal en tots tres TEG, ens demostra que el fibrinogen no és el factor de coagulació més afectat per l'hepatitis.

Comparant els diferents estadis de l'hepatitis trobem:

Entre l'hepatitis-I i l'hepatitis-II no hi ha cap diferència.

Entre l'hepatitis-II i l'hepatitis-III pràcticament tampoc.

Entre l'hepatitis-I i l'hepatitis-III, confirmant el que deïem en comparar els normals amb l'hepatitis-III, les diferències estadístiques més significatives les trobem en el TEG amb STC; en la k hi ha un $P < 0,001$.

És interessant de comparar el TEG dels malalts amb cirrosi, que és molt afectat en totes les constants, amb el TEG en malalts d'hepatitis, on el sofriment hepàtic és molt més petit i on també les constants estan molt menys alterades.

Com a resum podem dir que hi ha una perfecta concordança entre dany hepàtic i alteració del TEG, i és particularment útil la determinació del TEG per triplicat, essent el més afectat el TEG amb STC i posteriorment el TEG amb PRP. El PDP és particularment útil sobretot en cirròtics, ja que ens permet de valorar el fibrinogen.

ESTUDI DELS TRAÇATS ESPECIALS OBTINGUTS

Com ja hem dit en la part d'introducció, han estat descrits unas traçats especials no traduïbles per les constants.

Aquests traçats no han estat mai descrits en el camp de les hepatopaties; nosaltres els hem trobats d'una manera constant, i és el que tractarem en aquesta segona part de la discussió.

Imatge d'«eix ombrejat»

Ja hem dit que correspon a una ombra lineal que coincideix amb l'eix geomètric de la corba (fig. 9). L'hem trobat pràcticament sempre en el TEG fet amb PDP dels malalts amb cirrosi.

MARCHAL i col·lab.⁶⁵ i MATCHET i col·lab.⁷² atribueixen aquest fenomen a una estructura molt lliure de la fibrina formada i que no s'arrossega bé al cilindre en el moviment de la cubeta, sobretot en la part mitjana del moviment oscil·latori, i fa que el paper fotogràfic —que ja hem dit que era poc sensible— s'impressioni lleugerament en fer-se més lent el moviment.

MATCHET i col·lab.⁷² creuen que és un fenomen semblant al descrit per MACEY⁶³ en certes argiles, i que en anglès és anomenat *backlash*. Per la nostra part creiem que la interpretació anterior és correcta; nosaltres només l'hem trobat en el PDP i en malalts —molts d'ells— amb una baixa qualitativa i quantitativa del fibrinogen, i on l'absència de plaquetes fa més difícil l'acció de la fibrina en la connexió entre el cilindre i les parets de la cubeta, i en arribar al punt mitjà del moviment no pot vèncer fàcilment la inèrcia del fil d'acer que aguanta el cilindre.

Com que l'hem trobat sempre en malalts cirròtics, això fa pensar en un dèficit qualitatiu i quantitatiu de la fibrinoformació.

Imatges de «brot d'ampolla» o «d'esglaó» (fig. 12)

Tractem totes dues menes d'imatges juntament ja que creiem som davant del mateix fenomen, amb una diferència purament quantitativa, tot i que, com veurem més endavant, pot passar fàcilment de l'una a l'altra.

S'han descrit per HORDER i PELEGGI⁴⁷ en malalts de leucèmia mieloide crònica i més tard estudiades per MARCHAL i collab.⁶⁷ que confirmaren els resultats de HORDER i les trobarem també amb malalts amb esplen-

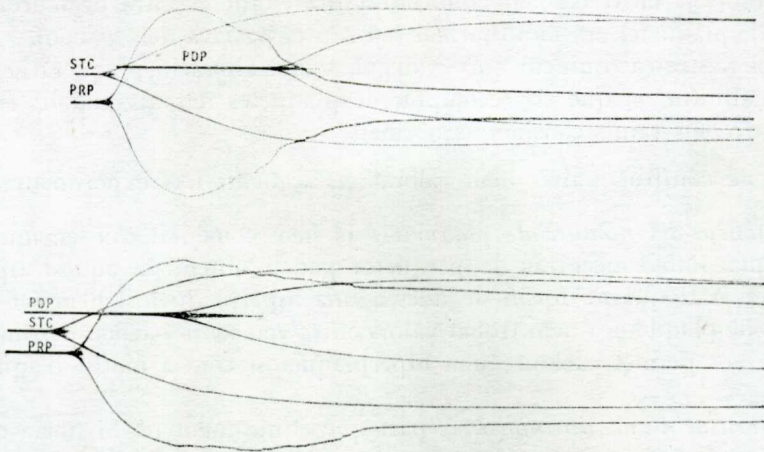


FIG. 12. — a: TEG d'una hepatitis en fase I (imatge en broc d'ampolla); b: TEG d'una hepatitis en fase II (imatge en esglaó).

megàlia d'origen mieloide amb forta hiperplaquetosi i hemorràgia. En principi cal atribuir el seu origen al fet que les fibres que connecten el cilindre amb la cubeta s'arrenquen de manera brusca i això dona al TEG el seu aspecte típic.

Nosaltres hem trobat aquestes imatges en quasi pràcticament la totalitat de malalts amb hepatitis vírica en el seu inici, en la fase que hem anomenat Fase I, és a dir al principi del brot icteric. Més rarament les hem trobades en la Fase II i pràcticament han desaparegut a la Fase III, sempre en el PRP i en algun cas també en la STC, però mai en el PDP i no hem trobat a la bibliografia consultada cap referència a l'existència d'aquestes imatges en malalts d'hepatitis.

Creiem que el fet és prou interessant per a dedicar un comentari a aquest tipus d'imatges i al seu origen i significat.

HORDER i PELEGGI en el treball abans esmentat atribueixen aquestes imatges a un nombre molt elevat de leucòcits. MARCHAL i collab.^{66, 67} en les seves primeres experiències valoren també l'acció de les plaquetes i diferencien les imatges «en broc d'ampolla» i «en esglau». Més tard confirmen les primeres afirmacions de HORDER i PELEGGI en el sentit que en les leucèmies mieloides intervenen també els leucòcits en la formació d'aquestes imatges sense descartar però —ni de bon tros— el paper de les plaquetes.

Nosaltres hem tingut ocasió d'estudiar en tres casos de leucèmia mie-loide l'aspecte del TEG i no hi hem trobat cap imatge d'aquest tipus. No creiem per això que la nostra experiència tingui cap valor, puix que eren malalts ja en tractament amb citostàtics i tant la xifra de leucòcits com la de plaquetes era molt normal (en cap es passava dels 25.000).

En el nostre cas opinem que és degut a una alteració plaquetària de tipus qualitatiu, ja que els recomptes de plaquetes fets als malalts eren tots dintre dels valors considerats normals.

A fi de confirmar això, hem valorat els següents fets experimentals:

Influència del nombre de plaquetes: Ja hem comentat que enriquint un plasma amb concentrat de plaquetes poden obtenir-se aquest tipus d'imatges. A fi que no fossin degudes a una hiperplaquetosi hem fet recomptes de plaquetes i hem trobat valors entre 200.000 i 350.000 per mm³.

Això ens permet excloure una hiperplaquetosi com a motiu d'aquestes imatges.

Possibilitat d'una fibrinòlisi: A part que clínicament no hi havia cap inici d'aquest fet, i a més quant una fibrinòlisi es pot detectar directament en el TEG ha d'ésser d'una certa intensitat puix que si és poc intensa només es pot posar de manifest en el TEG amb activadors de la fibrinòlisi.

Malgrat això hem volgut provar-ho amb arguments biològics.

Un d'ells ha estat fer la prova de Von Kaulla de lisi del coàgul d'euglobulines segons la tècnica modificada per RABY⁸⁸. El temps de lisi ha estat sempre superior a les 6 hores, cosa que ens confirma que no es tracta d'una fibrinòlisi.

L'altre ha estat fer un TEG amb un desenvolupament per un espai molt superior a les 2 hores normals. Hem fet un desenvolupament de 12 hores a fi de veure si les dues línies del traçat es juntaven una altra vegada en una sola, cosa que faria pensar en la fibrinòlisi. Doncs bé, hem pogut comprovar que no succeeix així i que les línies continuen ben paral·leles a les 12 hores i encara més.

A la figura 11 es veu un TEG en el qual, en un desenvolupament de 12 hores, es veu perfectament com les línies continuen ben paral·leles.

A fi de no haver de revelar una gran quantitat de paper i també perquè s'observi millor, el desenvolupament de la inscripció ha estat fet alternativament, al principi i al final, i durant la gran part intermèdia hem deixat el registre parat, cosa que és possible.

També afegint abans al plasma un inhibidor de la fibrinòlisi (0,05 ml de solució d'àcid ϵ -amino-caproic al 20 %) no hem comprovat cap modificació pràctica al TEG.

Hem insistit sobre aquest punt de la fibrinòlisi perquè és freqüent en molts llibres, qualificar aquestes imatges com de fibrinòlisi o folsa fibrinòlisi, sense aprofundir-hi gaire més.

La diferència entre aquestes imatges i les de fibrinolisi és, per un ull mitjanament entrenat a veure TEG, definitiva. Les corbes s'ajunten sempre, cosa que no passa en les imatges «en broc d'ampolla» i «en esglaó», i a més el pendent és molt suau, sense el salts bruscos de les imatges que estudiem.

Imatges degudes a error tècnic: Les cubetes mal netejades, solucions càlciques envellides o contaminades i altres faltes de tècnica poden donar unes imatges defectuoses, que no obstant es diferencien molt de les imatges de que estem tractant.

Les imatges degudes a cubetes brutes són les més semblants a les imatges en broc d'ampolla o en esglaó, però no tenen la simetria d'aquestes últimes i, a més, en les imatges degudes a cubetes brutes sol haver-hi un despreniment total del filament de fibrina i la línia es perd del tot, cosa que no passa mai en les imatges en broc d'ampolla (fig. 7).

Presència només en el PRP: Pràcticament només hem trobat aquestes imatges en el cas de TEG en PRP, molt rarament, quan el fenomen és molt intens, es veu —més débil— en el TEG en STC.

Mai no l'hem observat en el PDP.

Això és un argument de pes considerable.

Influència del temps: Deixat unes hores el plasma a temperatura ambient, la intensitat del fenomen es va perdent progressivament (fig. 7a).

Altres fets experimentals en relació a les imatges «en coll de botella» i «en esglaó»: LEROUX i col·lab.⁵⁸ enriquint artificialment un PRP amb un concentrat de plaquetes, obtenen també una imatge de les estudiades quan arriben a una xifra de 800.000 a 1.000.000 de plaquetes per mm³.

Aquest fet també hem pogut comprovar-lo amb PRP normals.

MARCHAL i col·lab.⁶⁷ han inhibit la formació d'aquestes imatges amb un sèrum antiplaquetari.

D'altra banda també existeixen precedents d'alteracions plaquetàries en malalties de tipus víric, una d'elles és la malaltia de Newcastle. La bibliografia és abundant^{22, 30, 49}, però no hem trobat res relacionat amb l'hepatitis vírica.

Deducció final

Tot el que hem dit ens permet afirmar que en les imatges trobades en els malalts d'hepatitis anomenades «de broc d'ampolla» o de «esglaó» són atribuïbles a una alteració plaquetària de tipus qualitatiu, sota l'acció del virus de l'hepatitis.

AGREGABILITAT PLAQUETÀRIA I HEPATITIS

Una vegada arribats a la conclusió anterior, amb una darrera sèrie de sis malalts d'hepatitis practicarem una determinació de l'agregabilitat plaquetària pel mètode fotomètric de BORN¹¹ i emprant com a agents agregants l'ADP en tres concentracions (0,50, 1,25 i 2,50 micromolar), l'adrenalina en concentració 5 micromolar i el col·lagen en concentració absoluta de 4 micro-g/ml.

La primera determinació la férem al mateix temps que el primer TEG quan donava l'imatge en broc d'ampolla i l'altre al final, amb el malalt clínicament guarit i passada en alguns casos la fase III.

Exposem a les taules 16 i 17 els resultats de la velocitat d'agregació i el tant per cent d'agregació als 4 minuts, a més en el col·lagen també va l'orem el període de latència.

Es veu ben clar una clara hiperagregabilitat enfront dels valors finals, dels valors obtinguts en la primera fase.

Abans de fer les determinacions hem valorat la medicació, a fi d'excloure l'àcid acetilsalicílic i altres substàncies que podrien interferir. Molts malalts estaven pràcticament sense tractament i alguns amb protectors hepàtics, polivitamínics, però cap amb corticoides.

Contràriament al què hem fet en el cas del TEG, aquí no acompanyem el resultat amb cap estudi estadístic ni comparatiu. Amb una base i una opinió formada amb la primera sèrie de resultats i en veure l'origen plaquetari de les imatges estudiades, vàrem decidir estudiar a veure que passava en valorar l'agregabilitat plaquetària, cercant solament una dada que ens confirmés o no una alteració de l'agregabilitat, però una vegada vist que la hiperagregabilitat és clara, com pot veure's per comparació de les taules 16 i 17, és l'única dada que volfem i d'interès per al present treball.

Malgrat això, continuem les nostres experiències amb un estudi sistemàtic de l'agregabilitat plaquetària en els tres tipus de malalts hepàtics, els mateixos que hem estudiat i que serà motiu d'un altre treball.

Acompanyem unes gràfiques de l'agregabilitat en un malalt en fase

TAULA 16. — VALORS DE LAS PROVES D'AGREGABILITAT PLAQUETARIA EN SIS PACIENTS D'HEPATITIS.
CLÍNICAMENT SANS, JA PASSADA LA MALALIA.

SUBSTANCIA AGREGANT	ADP			ADRENALINA		COL·LAGENA						
	0,50 micro-M	1,25 micro-M	2,50 micro-M	5 micro-M	200 mg							
MALALT	Velocitat % als 4'	Velocitat % als 4'	Velocitat % als 4'	Velocitat % als 4'	Període latència	Velocitat % als 4'	Velocitat % als 4'					
A. M.	34	46 %	30	40 %	38	70 %	22 %	28 %	60"	30	30	56
A. F.	30/28	36	20/	50	30	54 %	16/10	26 %	72	30	30	54
N. A.	20/16	38	20/	36	26/20	46	28	60 %	80	30	30	70
C. M.	20/10	38	26/	60	36	68	36	44	70	20	20	70
M. G. P.	26/20	48	28/	60	30/10	60	20	40	78	22	22	60
A. C.	10/10	36	10/	41	40	48	26	40	82	21	21	48

Nota: La presència de dues xifres a la columna «velocitat», indica l'existència d'una corba de doble ona. La primera xifra representa la velocitat de la primera ona i la segona xifra la de la segona.

TAULA 17. — VALORS DE LAS PROVES D'AGREGABILITAT PLAQUETARIA EN SIS PACIENTS D'HEPATITIS EN FASE I.

SUBSTÀNCIA AGREGANT	ADP			ADRENALINA		COL·LAGENA					
	0,50 micro-M	1,25 micro-M	2,50 micro-M	5 micro-M	200 mg						
MALALT	Velocitat % als 4'	Velocitat % als 4'	Velocitat % als 4'	Velocitat % als 4'	Velocitat % als 4'	Període latència	Velocitat % als 4'				
A. M.	44	50 %	48	70 %	68	80 %	20	80 %	?	36	70 %
A. F.	46/26	70	44/	66	54	84	16	28 %	?	38	68 %
N. A.	40	62	44	76	56	88	30	68 %	10"	30	90 %
C. M.	36	70	44	70	62	80	36	70 %	10"	36	80 %
M. G. P.	28/20	54	36/	70	40	70	26	60	12"	28	70
A. C.	36/20	60	38	66	38	70	30	58	14	38	72 %

Nota: La presència de dues xifres a la columna «velocitat», indica l'existència d'una corba de doble ona. La primera xifra representa la velocitat de la primera ona i la segona xifra la de la segona.

aguda i que en el TEG acusa la imatge «en broc d'ampolla» i el mateix ja sa.

Quant als valors normals de l'agregabilitat plaquetària, són bastant variables d'un individu a l'altre, dintre d'un límits bastant amples. Podem afirmar, malgrat tot, que els valors de la taula 17 s'acosten bastant als normals que trobem nosaltres.

En el mateix individu, l'agregabilitat plaquetària és extraordinàriament constant, això dona més valor a la comparació individual de les dues taules, i ens permet afirmar l'hiperagregabilitat inicial.

La nostra experiència en determinació de l'agregabilitat plaquetària és de prop de dos anys, i tenim uns estudis publicats sobre l'agregabilitat en trastorns isquèemics cerebrals amb més de 200 determinacions efectuades.

El mecanisme exacte de l'agregabilitat plaquetària no està encara prou aclarit. Entre els elements que sembla que intervenen hi ha el nivell d'AMPc intracel·lular, certes prostaglandines i modificacions a nivell de membrana del Ca^{++} lligat amb acció sobre la trombostenina plaquetària. Hom pot creure que el virus de l'hepatitis deu actuar a nivell de la membrana interferint aquests mecanismes ^{17, 44, 45}.

Aquesta seria la nostra opinió sobre el fenomen de les imatges «en broc d'ampolla» i «en esglaó» com a produïdes per una alteració plaquetària de tipus qualitatiu en un sentit d'una hiperagregabilitat, per efecte del virus de l'hepatitis amb una acció molt probablement a nivell de la membrana de les plaquetes.

CONCLUSIONS

1. Conseqüència de les nostres experiències amb la tromboelastografia en malalts hepàtics, hem tret la conclusió inicial, que ens confirma en la idea que ja teníem, que la sola determinació de rutina del TEG en PRP és insuficient per valorar l'estat de l'hemostàsia. De manera molt constant hem trobat que el TEG amb STC ens sensibilitza la prova de manera que posem en evidència lleugers dèficits que no es manifesten en PRP.

Un particular interès té el PDP en els malalts cirròtics.

2. A fi de poder comptar amb uns valors normals per a la comparació estadística hem calculat els valors mitjans en un grup d'adults sans (taula 1).

3. El mateix hem fet en un grup de nens sans d'edat per sota dels 9 anys (taula 2).

4. Hem tret també els valors mitjans en els següents grups:
 - Malalts amb cirrosi
 - Malalts amb icterícies obstructives.
 - Malalts amb hepatitis vírica, en tres estadis de la malaltia. Al començament, meitat i final de la malaltia.
 (Taules 6 a 15.)
5. Per estudi estadístic comparatiu dels valors entre els adults sans i nens sans hi ha una diferència estadísticament significativa en el PRP en el sentit d'una disminució d'Am en el nens. Aquesta diferència és més significativa encara en la STC ja que la trobem en les tres constants, k, r i IPT ($P < 0,01$).
6. Per estudi estadístic comparatiu entre el grup adults sans-malalts cirròtics trobem que hi ha una diferència estadísticament significativa en totes les constants, per més afectades les transversals lligades al fibrinogen i plaquetes, i menys alterades les longitudinals més dependents dels factors formadors de la protrombinasa.
7. És interessant remarcar que l'única constant en la qual no s'aprecia diferència estadísticament significativa és en la r de la STC. Interpretem aquest fet com conseqüència d'una aportació de factors tromboplàstics eritrocitaris, no afectats per la malaltia, és a dir una aportació «extrínseca».
- La interpretació d'aquest fet està molt d'acord amb el significat i valoració dels factors més influents en cada constant, i que hem donat en la part d'introducció.
8. En la comparació entre els grups d'adults sans i malalts amb icterícies obstructives, s'observa una diferència estadísticament significativa en el sentit d'un augment constant Am. Tractant-se de processos amb una base inflamatòria, pot atribuir-se a un augment del fibrinogen.
9. Per comparació entre els grups d'adults sans amb el grup d'hepatitis en les seves tres fases, no trobem cap diferència estadísticament significativa en el cas dels TEG amb PRP i PDP.
10. En comparar els grups de malalts amb hepatitis i el grup d'adults sans en el cas del TEG amb STC, observem una variació estadísticament significativa en k i en l'IPT, menys important en r i no afectant Am.
- Ho atribuïm a un dèficit lleuger dels factors que intervenen en la síntesi de la protrombinasa a causa de la malaltia i que no es posa en evidència en el PRP i PDP i sí en canvi en el TEG amb STC, de manera que ens confirma allò que dèiem en la primera de les conclusions.
11. No hem trobat cap diferència entre els malalts amb hepatitis in-

fecciosa i sèrica i hem renunciat per tant a un estudi estadístic comparatiu.

12. En els malalts amb cirrosi hem trobat unes anomalies del traçat i que hem anomenat com «eix ombrejat» atribuïble —en el nostre cas— a una alteració de la fibrinoformació.

13. L'estudi dels TEG en els malalts cirròtics ens dona en un nombre apreciable de casos, un traçat descrit com a típic de la coagulació intravascular disseminada.

14. En les hepatitis, principalment en les fases I i II, hem trobat uns traçats d'hiperretrotractibilitat anomenats en broc d'ampolla o en esglaó produïts per les fibres de fibrina en arrencar-se de manera brusca de les parets de la cubeta i del cilindre central. Demostren el paper de les plaquetes en la producció d'aquestes imatges, per una alteració qualitativa.

Aquestes imatges, descrites a la literatura, no ho han estat mai en el cas de l'hepatitis vírica, i creiem, per tant, que és una contribució completament original.

15. Atribuïm aquesta alteració qualitativa de les plaquetes a una fixació del virus de l'hepatitis en la membrana plaquetària.

16. Hem demostrat també que en el mateix temps que trobem aquestes imatges en broc d'ampolla o en esglaó, en una darrera sèrie de malalts, hem trobat una agregabilitat plaquetària molt augmentada i aquesta es normalitza en fer-ho també la imatge del TEG.

17. Contràriament a tot el que hem dit fins ara, no hem trobat en canvi cap variació estadísticament significativa en l'acció trombotodinàmica de les plaquetes.

RESUM

Com a contribució a l'estudi de l'hemostàsia en malalts hepàtics, hem practicat per triplicat el TEG en un grup de pacients amb cirrosi, icterícies obstructives i hepatitis vírica.

La determinació del TEG ha estat feta per triplicat, és a dir, en PRP, STC i PDP.

D'una manera general, hem trobat una perfecta correlació entre el dany hepàtic i l'alteració del TEG.

En l'hepatitis vírica l'alteració és poc significativa i sols es manifesta lleugerament en la STC.

En malalts amb icterícies obstructives observem un lleuger augment

de la constant Am que atribuïm a un augment del fibrinogen tractant-se d'un procés amb una base inflamatòria.

En els malalts amb cirrosi trobem el TEG fortament afectat en totes les constants, solament continua normal la r de la STC on suposem que intervenen factors tromboplàstics eritrocitaris que compensen el dèficit de factors formadors de la protrombinasa.

En aquests malalts hem trobat, en el cas del TEG amb PDP, una imatge que anomenem d'«eix ombrejat» que atribuïm a un dèficit en la fibri-formació.

En els malalts d'hepatitis vírica hem trobat una imatge que anomenem broc d'ampolla o en esglao segons la seva intensitat, ja citada bibliografia, però mai en l'hepatitis vírica i que atribuïm a una alteració plaquetària per acció del virus de l'hepatitis. Aquesta imatge és paral·lela a un augment de l'agregabilitat plaquetària.

La possibilitat de contrastar la tècnica tromboelastogràfica amb un tipus de malalts tan «rics» per l'exploració de la hemostàsia com són els malalts afectes d'hepatopaties, a més de donar-nos unes quantes troballes interessants, moltes d'elles no citades en la bibliografia, que són les que hem dit fins ara, també ens ha permès contrastar la nostra opinió sobre les constants tromboelastogràfiques en les diferents modalitats de la seva pràctica segons sigui en plasma ric en plaquetes, sang total citratada i plasma desproveït de plaquetes, confirmant-nos molts dels conceptes ja indicats en l'introducció, i també en la necessitat de la pràctica del TEG en les tres modalitats a fi d'obtenir de la tècnica tromboelastogràfica tot allò de bo que cal esperar-ne.

BIBLIOGRAFIA

1. ABELEV, G. I.: *Study of the antigenic structure of tumors*. «Acta Univ. Int. Cancer», 19: 80 (1961).
2. ABILGAARD, C. F.: *Recognition and treatment of intravascular coagulation*. «J. Pediat.», 74: 163-168 (1969).
3. ALAGULE, D. i SOULIER, J. P.: *Action des enzymes protéolitiques sur le sang total «in vitro» modifications des facteurs de coagulation et du complement*. Semaine des Hôpitaux de Paris, 32: 355-359 (1966).
4. ASTRUP, T.: *Fibrinolysis in the organism*. «Blood», 11: 781-806 (1956).
5. AUDIER, M. i SERRADIMIGNI, A.: *Cómo interpretar... un tromboelastograma*. Ediciones Daimón. Manuel Tamayo editor. Barcelona (1964).
6. AZNAR, J., PARRILLA, J. J., FERNÁNDEZ PLA, A. M. i FERNÁNDEZ PAVÓN, A.: *La tromboelastografía: su utilidad para el estudio del sistema fibrinolítico*. «Sangre», 15: 401-416 (1970).
7. BENTOT, G.: *Les anomalies de l'hémostase chez le cirrhotique*. These de Médecine, Rouen (1974).
8. BERGHOFF, A. i GLATZEL, H.: *Experimentelle Beiträge zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit gerinnungsphysiologischer Untersuchungsmethoden. Part I (Thrombozytenzahlung, Thromboplastinbildungstest, Thrombelastographie)*. «Tromb. Diath. Haemorr.», 9: 132-70 (1963).

9. BERNARD, J. G., MIGNE, J. i PICARD, P.: *Le capillaire et sa pathologie*. Ed. R. Lepine. Paris (1968).
10. BIGGS, R. (Editor): *Human blood coagulation. Haemostasis and thrombosis*. Blackwell Scientific Publications. Oxford (1972).
11. BORN, G. V. R. i CROSS, J.: *Quantitative investigations into the aggregation of blood platelets*. «J. of Physiology», 162: 67-70 (1962).
12. BOUNEMEUX, Y.: *Recherches sur le mecanisme de la retraction du caillot et de la metamorphose visqueuse des plaquettes*.
13. BRAUNSTEINER, H.: *Thrombopathie und Thrombasthenie*. «Wien. In. Med.», 36: 421-474 (1955).
14. BREDDIN, K.: *Acte I Simposium Internazionale de Tromboelastografia*. p. 36-38. Haematologica Editor. Pavia (1955).
15. BURN, J. H.: *Biological standardization (Second ed.)* Oxford University Press. Londres (1952).
16. CAEN, J., LARRIEU, M. J. i SAMAMA, M.: *L'Hemostase (2.^e édition)*. Expansion Scientifique. Paris (1975).
17. CAEN, J. (Editor): *Platelet agregation*. Masson et Cie. Edit. Paris (1975).
18. CACHIN, M.: *Valeur diagnostique et pronostique des données en hepatologie*. Problemes actuels de biochimie appliquée. IV série. Masson Cie. Edit. Paris (1972).
19. CAPALDO, A. i FUMAROLA, D.: *Rilievi tromboelastografici nelle epatopatie sperimentale*. «Arch. Soc. Biol.», 40: 445-456 (1956).
20. CAMBELL, W. R. i HANNA, M. I.: «J. biol. Chem.», 119: 15-18 (1937).
21. COLLOQUE SUR LA THROMBODINAMOGRAPHIE (20-5-1958). *Clinique des maladies du sang (Prof. Marchal-Paris)*. «Le sang», 31: 65-81 (1960).
22. COHEN, I., KAMISKY, E., JOSHUA, H., KLIBANSKY, CH., KOHN, A. i DE VRIES, A.: *Action of Newcastle diseases virus on human blood platelets*. «Thromb. Diath. Haemorr.», 16: 430-442 (1966).
23. CROIZAT, P., FAVRE-GILLY, J. i THOUVEREZ, J. P.: *Hemostase et coagulation (Techniques usuelles)*. Edit de la Tourelle. Saint Mandé (1968).
24. DAMESHEK, W. i STEFAININI, M.: *Enfermedades hemorrágicas*. Edit. Científico-Médica. Barcelona (1966).
25. DEVAUX, G.: *Choix de techniques de biochimie clinique*. Gauthiers-Villars Edit. Paris (1970).
26. ESNOUF, M. P.: *In 10*, p. 32.
27. FAUVERT, R.: *Classification des explorations fonctionnelles du foie*. «Rev. Prat.», 13: 1153-1175 (1963).
28. FLETCHER, A. P., BIERDERMANN, O., MOORE, D., ALKJAERSIG, N. i SHERY, S.: *Abnormal plasminogen-plasmin system activity in patients with hepatic cirrhosis: its cause and consequences*. «J. of Clin. Inv.», 43: 681-695 (1964).
29. FRAILE, A.: *Ensayos y valoraciones biológicas*. In «Enciclopedia Farmacéutica», vol. III: 773. Edit. Científico-Médica. Barcelona (1962).
30. GAGEL, CH., LINDER, M. MUELLER-BERGAHUS, G. i LASCH, H. G.: *Virus infection and blood coagulation*. «Thromb. Diath. Haemorr.», 18: 1-11 (1968).
31. GAGLIARDI, L.: *L'influenza di alcuni particolari di tecnica sulle caratteristiche del tromboelastograma*. Studi di trombelastografie. Haematologica Ediz. Pavia (1955).
32. GARCÍA ALCÁNTARA, E.: *Tromboelastografia: fundamentos y defensa de un método*. Laboratorio, 38: 107-120 (1964).
33. GARCÍA ALCÁNTARA, E.: *Tromboelastografía: sus aplicaciones clinicas*. «Laboratorio», 38: 329-348 (1964).
34. GIRARD, M. L.: *Possibilités actuelles d'exploration biologique du foie*. «Problemes actuels de biochimie appliquée. Masson et Cie. Edit. Paris (1972).
35. GODAL, H. C. i ABILGAARD, U.: «Scand. J. Haematol.», 3: 342-349 (1966).
36. HARDAWAY, R. M.: *Syndromes of disseminated intravascular coagulation with special reference to shock and haemorrhage*. Charles C. Thomas Editor. Springfield (1966).

37. HARTERT, H.: *Bluterinnungstudien mit der Thromboelastographie einen neuen Untersuchung sverfahren.* «Klin. Wschr.», 26: 577-583 (1948).
38. HARTERT, H.: *Die Thromboelastographie in der differential Diagnose der haemorrhagischen Diathesen.* «Schew. Med. Wschr.», 79: 381-385 (1949).
39. HARTERT, H.: *Die Thromboelastographie. Ein zur physikalischen Analyse der Bluterinnung.* «Z. gest. exp. Med.», 117: 189-196 (1951).
40. HARTERT, H.: *Klinische Bluterinnungstudien mit der Thromboelastographie. — I. Physiologische und metodische.* «Dtsch. Arch. fur Klin. Med.», 199: 284-292 (1952).
41. HARTERT, H.: *Klinische Bluterinnungstudien mit der Thromboelastographie. — II. Die Thrombopatien.* «Dtsch. Arch. fur Klin. Med.», 199: 293-311 (1952).
42. HARTERT, H.: *Die Thromboelastographie.* VII Congrès Soc. Int. d'Hematologia. Roma (1958).
43. HARTERT, H. i SCHREADER, J. A.: *The physical and biological constants of thromboelastography.* «Biorheology», 1: 39-41 (1962).
44. HASLAM, R. H. i TAYLOR, A.: *Role of cyclic 3'-5'-adenosine monophosphate in platelet aggregation.* In 17, p. 85.
45. HIRSH, J., CADE, J. F., GALLUS, A. S. i SCHONBAUM, E. (Editors): *Platelet, drugs and thrombosis.* S. Karger. Basel (1975).
46. HOLMSEN, H., DAY, J. i STORMORKEN, H.: *The blood platelet reaction.* «Scand. J. Haematol.», Sup. 2: 1-10 (1969).
47. HORDER, M.: *Beeinflussung der Haftfähigkeit des Thrombus durch Leukozyten der cronische leukämischen Myelose.* «Acta Haematol.», 17: 111-115 (1957).
48. JERUSHALMY, Z., ADLER, A., RECHNIC, J., KONH, A. i DE VRIES, A.: *Effect of Myxoviruses on the clotting and clot-retracting activities of human blood platelets (in vitro).* «Path. Biol.», 10: 41-46 (1962).
49. JERUSHALMY, Z., KOHN, A. i DE VRIES, A.: *Interaction of Mixoviruses with human blood platelets (in vitro).* «Proc. Soc. Exp. Biol.», 106: 462-466 (1961).
50. JHOMSON, S. S. i SCHNEIDER, C. L.: *The existence of antifibrinolysin of platelets* «Science», 17: 229-230 (1953).
51. LAKI, K. i LORAND, L.: *On solubility of fibrin clots.* «Science», 108: 280-288 (1948).
52. LAMBING, E., PLOUVIER, S. R. i MOINE, M.: *Procedés divers d'activation de la coagulation sanguine par stimulation de la fonction thromboplastique plaquettaire.* Communiqués aux Journées d'anesthésiologie et Reanimation de Bordeaux (1967).
53. LARRIEU, M. J.: *Action of fibrinogen degradation products and fibrin monomer soluble complexes on platelet aggregation.* «Scand. J. Haematol.», Sup. 13: 273-279 (1971).
54. LATALLO, Z. S., WEGRYNOWICZ, Z., TEISSEYRE, E. i KOPEC, M.: «Scand. J. Haematol.», Sup. 13: 387 (1971).
55. LECLERC, M., KHODABANDEH, A.: *Microméthode de dosage du fibrinogene plasmatique.* «Ann. Biol. Clin.», 11: 506-508 (1953).
56. LEROUX, M. E.: *La Thromboélastographie. Études techniques, techniques expérimentales et cliniques sur la thromboélastographie et sur quelques problèmes connexes liés a la biologie de la coagulation sanguinée.* Thèse Médecine. Paris (1957).
57. LEROUX, M. E., BEASLAY, Y., JAMAIN, B. i MARCHAL, G.: *Definition des conditions expérimentales de l'activité thrombodinamique des plaquettes. Nouvelles recherches.* «Hémostase», 4: 15-42 (1964).
58. LEROUX, M. E., MARCHAL, G., JAMAIN, B. i SAMAMA, M.: *Les images thrombodinamographiques d'hyper-retractibilité dites en «marches d'escalier» et en «toupie».* «Proc. Vth. Cong. Europ. Soc. Haematology — London (1959)». 2: 737-741, Karger Edit. Bale (1960).
59. LORAND, L.: *Fibrin clots.* «Nature», 166: 694-695 (1950).
60. LUSCHER, E. F.: *Glucose als Cofaktor bei der Retraktion des Bluterinnungssels.* «Experientia», 12: 294-298 (1956).
61. MAC FARLANE, R. G.: *A clotting scheme for 1964.* «Thromb. Diath. Haemorr.», 17 (Sup.): 45-49 (1965).

62. MAC FARLANE, R. G.: *In 10*, p. 544.
63. MACEY, H. H.: «Nature», 147: 146-150 (1941). Citat a 72.
64. MANNUCCI, P. M., VECCHIETTI, P. i MANNUCCI, L.: *Cyclic AMP and inhibition of platelet aggregation*. In: CAPRINO, L. i ROSSI, E. C. (Editors): *Platelet aggregation and Drugs*. Academic Press, London (1974).
65. MARCHAL, G., LEROUX, M. E. i SAMAMA, M.: *Atlas de Thrombodynamographie*. Service de propagande, édition, information, edit. Paris (1962).
66. MARCHAL, G., LEROUX, M. E. DUHAMEL, G. i SAMAMA, M.: *Aspects thrombodynamographiques de l'hyperplaquetose dans les leucémies myéloïdes et dans les thrombocytémies hémorragiques*. *Nouvelles recherches*. «Le sang», 31: 709-715 (1960).
67. MARCHAL, G., LEROUX, M. E. i SAMAMA, M.: *Les anomalies thrombodynamographiques dans les leucémies myéloïdes*. «Le sang», 29: 265-273 (1958).
68. MARCHAL, G., SAMAMA, M. i PROST, R. J.: *Etude de la coagulation et de l'hémostase dans 74 cas de cirrhose*. «Le sang», 31: 709-715 (1960).
69. MARDER, J. V.: *Identification and purification of fibrinogen degradation products produced by plasmin: considerations of structure of fibrinogen*. «Scand. J. Haematol.», Sup. 13: 21-36 (1971).
70. MASURE, R.: *Les inhibiteurs normaux et pathologiques de la coagulation sanguinée*. Masson et Cie. Edit. Paris (1960).
71. MASURE, R.: *Fractions sanguines humaines hémostatiques et fibrinolytiques*. Masson et Cie. Edit. Paris (1974).
72. MATCHETT, R. H. i SCOTT BLAIR, G. W.: *Thromboelastography of human blood plasma*. «Biorrhology», 8: 31-32 (1971).
73. DE MATTEIS, F. i VULPIS, N.: *The influence of blood corpuscles on clot formess: Thromboelastographic observations*. «Thromb. Diath. Haemorr.».
74. MERSKEY, C., JOHNSON, A. J., PERT, J. H. i WOLH, L.: *Pathogenesis of fibrinolysis in defibrination syndrome: Effect of heparin administration*. «Blood», 24: 701-709 (1964).
75. MORAWITZ, P.: *Beitrag zur Kenntnis der Bluterinnung*. «Beitr. Chem. physiol. Pathol.», 5: 133-145 (1904).
76. MURPHY, S. i GARDNER, F. H.: *Platelet storage at 22 °C: metabolic, morphologic and functional studies*. «J. Clin. Inv.», 50: 370-378 (1971).
77. NOLF, P.: *Contribution a l'étude de la coagulation du sang. V. — La fibrinolyse*. «Archiv. Inter. Physiol.», 6: 306-311 (1908).
78. NORMAN, P. S.: *Studies on the plasmin system: II. — Inhibition of plasmin by serum or plasma*. «J. Exp. Med.», 108: 53-68 (1958).
79. PASTOR, J., PAULI, A. M. i ORINER, M.: *Etude systématique de la technique thromboélastographique*. «Bull. Soc. Pharmacie Marseille», 17: 69-87 (1968).
80. PASTOR, J., PAULI, A. M. i ORNIER, M.: *Etude systématique de la technique thromboélastographique*. In: «Organisation des laboratoires. Biologie prospective». L'expansion Scientifique. Edit. Paris (1972).
81. PIETTE, M. i PIETTE, C.: *Numeration des plaquettes sanguines utilisant un liquide hypotonique à base de chlorhydrate de procaine*. «Le Sang», 30: 144-151 (1959).
82. PITNEY, W. R.: *Diseminated intravascular coagulation*. «Seminars in Haematology», 8: 65-71 (1971).
83. PLOUVIER, S. R., MOINE, M. i LATOUR, J.: *Liberation par choc hypotonique des facteurs plaquettaires procoagulants. Intérêt en Thromboélastographie*. «Agresologie», 10: 33-43 (1969).
84. POTRON, G., TARRÉS, G., SCHMUACH, M. A., CENDRA, A. i BERTIGNON, C.: *Importance de l'isotonicité et de la concentration calcique sur les constants thromboélastographiques*. «Ann. Biol. Clin.», 30: 167-173 (1972).
85. PRINCE, A. M.: *An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis*. «Proc. Nat. Acad. Sci. USA», 60: 814-818 (1968).
86. PROST, J. R.: *L'amplitude maximale du thrombogramme (Thromboelastogramme). Influence des plaquettes et du fibrinogène. Applications à l'étude des anticorps antiplaquettaires*. Thèse. Lyon (1959).

87. PROST, J. R., BOUMENC, J. i GARCÍA CONDE, J.: *¿Constituye la tromboelastografía un test de viabilidad de las plaquetas?* «Trabajos de hematología y hemoterapia», 10(2): 125-136 (1970).
88. RABY, C.: *Hemorragias y trombosis*. Edit. Toray-Masson. Barcelona (1968).
89. RABY, C.: *Coagulations intravasculaires disséminées et localisées*. Masson et Cie. Edit. Paris (1970).
90. RABY, C., VAIREL, E.: *Le double aspect de l'hyper-coagulabilité*. «La Gazzete Médicale de France», 26: 4829-4845 (1967).
91. RODRIGUEZ ARDMAN, F.: *Bleeding due to increased intravascular coagulation*. «New. Eng. J. of Med.», 273: 1370-1379 (1965).
92. SAMAMA, M., PROST, J. i MARCHAL, M.: *L'importance de la fibrinémie dans l'interprétation de l'amplitude maximale des thrombodynamogrammes*. «Hémostase», 3: 165-176 (1963).
93. SCOTT BLAIR, G. W.: *The basic equation for the coagulation of milk and blood compared with de Maxwell (Relaxation) and Kelvin (Retardation) equations*. «Biorrheology», 6: 143-145 (1969).
94. SCOTT BLAIR, G. W. i BURNETT, J.: *Thromboelastography of newtonian fluids*. «Biorrheology», 5: 179-184 (1968).
95. SCOTT BLAIR, G. W. i MATCHET, R. H.: *On the kinetics of the polimerisation of fibrin in some normal and pathological bloods as studied with the thromboelastograph*. «Biorrheology», 7: 171-176 (1971).
96. SCOTT BLAIR, G. W. i MATCHET, R. R.: *Rheological changes in native human blood prior to and during coagulation*. «Rheologica Acta», 10: 49-56 (1971).
97. SCOTT BLAIR, G. W. i MATCHET, R. H.: *On the interpretation of Thromboelastogram*. «Hemostasis», 1: 93-1000 (1972).
98. SEN, N. N.: *Fibrin stabilizing factor*. Proc. of the VIth. Cong. Asian and Pacific Soc. of Haematol (1969).
99. SHERRY, S., FLETCHER, A. P. i ALKJAERSIG, N.: *Fibrinolysis and fibrinolytic activity in man*. «Physiological Reviews», 39: 343-382 (1959).
100. SOKAL, G.: *Plaquettes sanguines et structure du caillot. Étude morphologique et thromboélastographique*. Maloine SA. Paris (1960).
101. SORIA, J., SORIA, C., GUERIN, B. i KAHN, M. F.: *Facteurs de coagulation et inflammation*. Problemes actuels de biochimie appliquée (6ème. série) Masson Cie. Edit. Paris (1974).
102. SUMMARIÀ, A., HSEIH, B. i ROBBINS, K. C.: *The specific mechanism of activation of human plasminogen to plasmin*. «J. Biol. Chem.», 242: 4379-4283 (1967).
103. SUÑER, F.: *Tromboelastografía*. Rev. Real Academia de Farmacia de Barcelona (2.ª época), 9: 3-12 (1974).
104. SUÑER, F.: *Tesi doctoral en Farmàcia (Universitat de Barcelona) (1975)*.
105. TATARINOV, Y. S.: *Content of embryo specific alpha-globulin in blood of human foetus, new-born and adult man in primary cancer of liver*. «Vorp. Med. clin.», 2: 20-24 (1965).
106. THOMAS, P.: *Anormalities of platelet agregation in patients with alcoholic cirrhosis*. «Ann. N.Y. Academy of Sci.», 1973: 243-249 (1973).
107. TYTGAT, G., COLLEN, D. i DE VREKER, R. A.: *La diathèse hémorragique en cas de cirrhose de foie*. «Coagulation», 1: 43-55 (1968).
108. URIEL, J.: *Compte rendu du colloque international sur l'alphafoetoprotéine à Saint Paul de Vence*. Editions de l'INSERM. Paris (1974).
109. URIEL, J., DE NEUCHAU, B., STANISLAWISKY, M., BIRENCWAJ, G., MASSEYEFER, R., LEBLANC, L. i GRABAR, P.: *Le diagnostic du cancer primaire du foie par des méthodes immunologiques*. «La Presse Med.», 76: 1415-1417 (1968).
110. WILNER, G. D., NOSSEL, H. L. i LEROY, E. C.: *Agregation of platelets by collagen*. «J. Clin. Inv.», 47: 2616-2626 (1968).
111. WILLIAMS, J. R. B.: *The fibrinolytic activity of urine*. «British J. Exp. Pathol.», 32: 530-537 (1951).
112. WOLF, P. L.: *Disseminated intravascular coagulation: Principles of diagnosis and management*. In SCHMER, G. i STRANDJORD, P. E. (Editors): *Coagulation*. Academic Press NY (1973).

113. WRIGHT, I. S.: *Nomenclature of blood clotting factors*. «Tromb. Diath. Hemorr.», 7 Sup.: 381 (1962).
114. WRIGHT, I. S., KOLLER, F., STREULI, F.: *New blood clotting factors*. «Thromb. Diath. Haemorr.», sup. 4: 14-88 (1960).
115. ZOTTI, G. C.: *I contenitori in plastica*. «La transfusione del sangue», 11: 198-204 (1966).
116. ZUCKER, M. B.: *Platelet agglutination and vasoconstriction as factors in spontaneous hemostasis in normal, thrombocytopenic and hypoprothrombinemic rats*. «Amer. J. of Physiol.», 148: 275-288 (1947).