



UNIVERSITAT DE BARCELONA



Divisi3n de Ci3ncias de la Salut
Facultad de Medicina

**EL COMPLEJO FACTOR VIIa - FACTOR TISULAR Y SU PAPEL
COMPENSATORIO EN LAS DISFUNCIONES HEMOSTÁTICAS**

Tesis presentada por Raúl Tonda Hernández, licenciado en Biología por la Universidad de Barcelona para optar al grado de Doctor.

Tesis dirigida por el Dr. **GINÉS ESCOLAR ALBALADEJO** y la Dra. **ANA MARÍA GALÁN SILVO**.

Barcelona, Enero 2007

6. CONCLUSIONES

A continuación se detallan las conclusiones extraídas de los trabajos presentados en esta tesis agrupadas en función de los objetivos iniciales.

Potenciación del complejo FT-FVIIa y hemostasia en coagulopatías congénitas y adquiridas:

1. El FVIIa, a través de la potenciación del complejo FT-FVIIa, es capaz de “baipasear” el déficit de la hemostasia en sangre de pacientes con hemofilia A (FVIII). La potenciación de esta vía compensa el déficit hemostático que existe en estos pacientes y permite la formación de fibrina capaz de estabilizar el tapón hemostático en las zonas vasculares dañadas.
2. En déficits de los factores de la coagulación de síntesis hepática (cirrosis) la activación de los estadios iniciales de la coagulación a través de la adición *in vitro* de FVIIa permite la restauración de una correcta hemostasia.
3. La elevación de los niveles de FVIIa en presencia de FT reversibiliza la disfunción hemostática producida por la disminución de los factores vitamina k-dependientes inducida por los tratamientos con anticoagulantes orales.

Potenciación del complejo FT-FVIIa y hemostasia en trombocitopatías congénitas y adquiridas:

4. Confirmamos que existe un déficit de funcionalismo plaquetario en pacientes cirróticos y que este puede ser compensado por la potenciación de la coagulación a través del complejo FT-FVIIa.
5. Demostramos la existencia de una disfunción plaquetaria en los pacientes hemofílicos que se manifiesta a altos coeficientes de cizalladura, pero que no es tan evidente a coeficientes moderados.

6. La activación súbita y local de la coagulación, a través del complejo FT-FVIIa, puede restaurar parcialmente la hemostasia en pacientes con alteraciones congénitas de las principales glicoproteínas plaquetarias y posiblemente también en pacientes que siguen terapia antiagregante con anticuerpos contra la GPIIb/IIIa.
7. La potenciación del complejo FT-FVIIa, a través de la adición de FVIIa, ejerce un efecto favorable sobre la hemostasia primaria que se produce en condiciones de trombocitopenia severa (<6000 plaquetas/microlitro), dando lugar a la formación de mallas de fibrina estables que pueden ayudar a la detención del sangrado.

Posibles efectos secundarios relacionados con la potenciación del complejo FT-FVII:

8. El rFVIIa ejerce una acción hemostática localizada sólo en zonas de daño vascular donde queda expuesto el FT subendotelial, lo que tiene implicación en sus posibles efectos secundarios.
9. Nuestros datos indican que el efecto hemostático del rFVIIa tiene lugar principalmente a coeficientes de cizalladura moderados, siendo relativamente menos activo a índices de cizalladura elevados como los que se dan en territorios arteriales estenóticos.

Mecanismos básicos de acción del complejo FT-FVII:

10. El mecanismo por el cual la potenciación de la vía del FT-FVIIa produce este efecto hemostático local viene mediado por la presencia de FT en la zona vascular lesionada. Este hecho da lugar a la generación súbita y local de

trombina que favorecerá la formación de una malla de fibrina estable y la incorporación de nuevas plaquetas en las inmediaciones de la zona lesionada.

11. El FT, además de su actividad procoagulante, posee capacidad proadhesiva *per se*, lo que implica que las plaquetas podrían interactuar directamente con esta proteína y jugar un papel en los mecanismos iniciales a la trombosis arterial.