



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

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Tradicionalmente, las terapias de corrección de los defectos hemostáticos se basan en tratamientos sustitutivos como la administración exógena de derivados sanguíneos o fármacos que corrijan la carencia hemostática. Así, pacientes con trombocitopenia o disfunción plaquetaria reciben transfusión de concentrados de plaquetas; y se administran derivados plasmáticos o factores recombinantes cuando existe un déficit congénito o adquirido de factores de la coagulación que comprometa la hemostasia.

La experiencia clínica ha evidenciado que la administración de FVIIa constituye un recurso de alta eficacia hemostática en diversas coagulopatías y disfunciones plaquetarias. Sin embargo, a pesar de que existe experiencia referente a su uso clínico y eficacia, no se ha establecido un claro mecanismo de acción capaz de explicar la acción de este fármaco en su totalidad.

De los antecedentes expuestos en las páginas previas se deduce que el Factor Tisular (FT) es el principal iniciador de la cascada de la coagulación *in vivo*, por lo que constituye una potencial diana terapéutica sobre la que actuar para corregir alteraciones de la hemostasia. Está bien establecida la importancia del FT subendotelial en la hemostasia secundaria, pero no se ha determinado si desempeña algún papel en la hemostasia primaria. No son bien conocidos los mecanismos de acción del complejo FT-FVIIa en la compensación hemostática de trombocitopatías y trombocitopenias, así como los posibles efectos adversos asociados a la actuación terapéutica sobre el sistema FT-FVIIa. No podemos ignorar que una excesiva potenciación de la hemostasia podría desequilibrar el balance hemostático hacia estados trombóticos o pretrombóticos.

Los estudios incluidos en la memoria de esta tesis plantean la **hipótesis** de que potenciar el complejo FT-FVIIa a través de la adición de FVIIa, principal ligando del FT, puede corregir una hemostasia deficitaria, tanto en pacientes que presenten coagulopatías como en pacientes que presenten un déficit de hemostasia primaria. Para

ello, el FVIIa se uniría al FT en las zonas vasculares lesionadas lo que daría lugar a una generación local de trombina que podría potenciar tanto la hemostasia primaria como la fibrinoformación. Este mecanismo podría condicionar también los posibles efectos secundarios de carácter trombótico asociados a un tratamiento prohemostático. Los estudios propuestos no sólo han tratado de valorar los mecanismos subyacentes en la eficacia hemostática del tratamiento con FVIIa, sino que también se han aproximado a la investigación de aspectos relacionados con la seguridad de este tratamiento en situaciones con la hemostasia relativamente preservada.

Para confirmar esta hipótesis nos propusimos diferentes estrategias experimentales *in vitro* que evitan procedimientos invasivos en los pacientes. Estas técnicas están basadas en sistemas de flujo que simulan las condiciones reológicas que se dan en distintas zonas del árbol vascular. Esta metodología ha sido empleada en el estudio de coagulopatías y trombocitopatías congénitas y adquiridas, además de utilizarse para valorar la implicación del FT en la coagulación y en la hemostasia primaria.