

The use of recombinant activated factor VII in platelet disorders: a critical review of the literature

Massimo Franchini

Blood Transfus. 2009 Jan;7(1):24-8

ASPECTOS SOBRESALIENTES DEL TRABAJO (Por Dr. Luis Aversa)

El factor VII activado recombinante (rFVIIa) es un agente hemostático efectivo para el tratamiento del sangrado en hemofilia severa complicada por inhibidores y en otros desórdenes hemorrágicos.

El rFVIIa promueve la hemostasia en estas patologías favoreciendo la rápida generación de trombina en la superficie de las plaquetas activadas con un adecuado depósito de fibrina.

El rFVIIa tiene además actividad terapéutica comprobada en pacientes con sangrado en diferentes alteraciones funcionales plaquetarias (**Tromboastenia de Glanzmann**) y en Trombocitopenias severas. Esto sugiere que el rFVIIa presenta un efecto pro-hemostático en plaquetas y que contribuye en la acción terapéutica global de este agente.

Los efectos de las altas concentraciones del rFVIIa sobre la superficie de las plaquetas activadas han sido estudiados en detalle en distintos sistemas de hemostasia en modelos “ex vivos”, en condiciones de reposo (estático) y de flujo (dinámico).

Estas pruebas han demostrado que el rFVIIa potencia a múltiples marcadores de función plaquetaria y que para ejercer su efecto terapéutico requiere la unión directa de este agente a la membrana de las plaquetas activadas con la consecuente formación de trombina.

El mecanismo de este efecto potenciador del rFVIIa en la activación de las plaquetas es complejo y requiere de múltiples receptores de la activación plaquetaria y de mecanismos de señalización transmembrana. Estos incluyen al complejo de glicoproteínas de membrana GPIb-IX-V y a los receptores de trombina activados por proteasas (PAR).

El mecanismo de acción propuesto es que las altas concentraciones de rFVIIa tienen una importante implicancia para la actividad hemostática “in vivo” de este agente.

Esta revisión resume la evidencia clínica y experimental que soporta el efecto potenciador del rFVIIa en la activación plaquetaria y discute aspectos del mecanismo de acción.

Comentario (Por Dr. Luis Aversa)

El rFVIIa es un agente hemostático desarrollado originalmente para el tratamiento de pacientes con hemofilia con inhibidores y recientemente se ha utilizado con éxito para el tratamiento de eventos hemorrágicos en diferentes situaciones clínicas (hemofilia adquirida, déficit de FVII, trombocitopatías, etc.).

Con dosis farmacológicas el rFVIIa ejerce su efecto hemostático aumentando significativamente la tasa de generación de trombina sobre la superficie de las plaquetas activadas. Esto aporta una concentración adecuada de trombina para la formación de un coágulo de fibrina estable y resistente a la fibrinólisis prematura.

El autor realiza una crítica y breve revisión de la literatura sobre el uso y experiencia clínica del tratamiento del sangrado en pacientes con alteraciones plaquetarias congénitas y adquiridas.

rFVIIa en alteraciones plaquetarias congénitas:

Se menciona el incremento de la utilización de este agente en especial en pacientes con tromboastenia de Glanzmann y eventos hemorrágicos severos que no responden a los tratamientos convencionales (transfusión de plaquetas, antifibrinolíticos, etc.).

La refractariedad a la transfusión de plaquetas es secundaria la producción de anticuerpos contra el complejo GP IIB-IIIa y/o antígenos del complejo HLA.

En general la efectividad de la profilaxis con rFVIIa en pacientes quirúrgicos es de 94% y para el sangrado de 75%. Tan solo 2 efectos adversos fueron reportados (TVP-EP y trombo en urétera) en los 59 pacientes (3.8%).

En base a estos y otros reportes de la literatura, el autor menciona que el rFVIIa está aprobado en Europa (EMEA) para profilaxis y tratamiento del sangrado en pacientes con tromboastenia de Glanzmann y anticuerpos contra GP IIB-IIIa y/o antígenos del complejo HLA, con refractariedad a la utilización de concentrados plaquetarios.

La dosis recomendada es de 90 µg/Kg en bolo endovenoso cada 2 horas, mínimo 3 dosis.

rFVIIa en alteraciones plaquetarias adquiridas:

El autor menciona que existen pocos reportes describiendo el efecto hemostático del rFVIIa en pacientes con sangrado secundario a trombocitopenia severa.

En pacientes con púrpura trombocitopénica inmune, con dosis entre 50-100 µg/Kg, el rFVIIa acortó el tiempo de sangría en 50% de los casos y detuvo el sangrado en el 100% de los mismos.

Describe otros usos en pacientes con trombocitopenia secundaria a quimioterapia en oncohematología y/o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, refractarios a tratamientos convencionales.

En el reporte con mayor número de pacientes (n: 24), el sangrado cesó completamente en el 46%, disminuyó significativamente en el 33% y la respuesta fue parcial en el 17% restante

Se sugirió que el rFVIIa sería de beneficio clínico en este grupo de pacientes y se registró un caso de stroke isquémico probablemente relacionado al uso de esta droga.

En conclusión, la experiencia reportada en pacientes con trombocitopenia severa y sangrado secundario es aún limitada para elaborar una recomendación universal. Se requieren estudios clínicos con mayor número de pacientes y bien diseñados para determinar eficacia - seguridad y costo - beneficio del uso de rFVIIa en este grupo heterogéneo de patologías.