

## **EVALUATION OF rFVIIa (NOVOSEVEN) IN GLANZMANN PATIENTS WITH TROMBOELASTOGRAM**

(Haemophilia 2008, 14:103-110)

M. Lak, B. Scharling, A Blemings et al.

### ***Comentario***

La tromboastenia de Glanzmann (TG) es una rara enfermedad (escasa incidencia y prevalencia: 1/10<sup>6</sup>), con alteración de la función plaquetaria y patrón de herencia autosómica recesiva. Es frecuente el antecedente de cosanguinidad y los heterocigotos en general son asintomáticos.

Se caracteriza por un defecto en la unión del fibrinógeno al complejo glicoproteico de membrana plaquetaria IIb/IIIa y se manifiesta por tendencia al sangrado de tipo moderado o severo, a lo largo de la vida.

Según las características de laboratorio se describen tres subtipos en la TG: I, II y III (variante).

El tipo I presenta retracción del coágulo nula, fibrinógeno intraplaquetario no detectable y menos del 5% de expresión de GPIIb/IIIa en la superficie plaquetaria.

En el tipo II existe una mínima retracción del coágulo, bajos niveles de fibrinógeno intraplaquetario (30-60%) y 10-25% de expresión de GPIIb-IIIa en la superficie plaquetaria.

En el tipo III, conocido como variante, la retracción del coágulo es variable, el nivel de fibrinógeno intraplaquetario es apreciable y presenta 100% del complejo GPIIb-IIIa en la membrana pero con alteraciones en la función (trastorno cualitativo).

En el laboratorio de rutina, los pacientes con TG presentan tiempo de sangría prolongado, adhesión plaquetaria "in vivo" o in "vitro" muy disminuidas, retracción del coágulo disminuida o nula y agregación plaquetaria primaria ausente con diferentes inductores a distintas concentraciones (ADP-ADR, colágeno), sólo agregan con ristocetina. La liberación de ATP por ácido araquidónico es normal

El tratamiento convencional incluye cuidados de soporte, antifibrinolíticos locales y transfusión de plaquetas. Esta última opción presenta un serio problema secundario al desarrollo de aloanticuerpos contra GPIIb/IIIa ó HLA (refratariedad).

Las plaquetas TG tienen alterada la generación de trombina, altas dosis de rFVIIa actúan en la hemostasia por una vía independiente del factor tisular (FT). El rFVIIa se une a la superficie de plaquetas activadas y activa el factor X a Xa, esto genera trombina suficiente para convertir el fibrinógeno en fibrina.

La trombina produce mayor activación plaquetaria y facilita la adhesión y agregación de plaquetas en la TG (se necesita interacción VWF-GPIb). Las plaquetas en los pacientes con TG pueden aglutinar en presencia de fibrina (requiere trombina unida a GPIb).

En la Unión Europea el rFVIIa está aprobado para el tratamiento de pacientes con GT, sangrado y refratariedad al tratamiento con transfusión de plaquetas (aloanticuerpos contra GPIIb/IIIa o complejo HLA).

En la actualidad no existe un método para medir la generación de trombina local sobre la superficie de las plaquetas activadas por trombina. Los tests de hemostasia de rutina realizados en plasma excluyen la influencia de células (leucocitos, plaquetas).

Por lo tanto sería útil un método para optimizar la dosis y monitorear el tratamiento con rFVIIa en pacientes con TG y que el mismo sea válido para medir generación de trombina.

Los autores evalúan el uso de un test de laboratorio que utiliza sangre entera (ROTEM), midiendo el potencial hemostático del rFVIIa en pacientes con TG tratados con rFVIIa.

El objetivo fue determinar la correlación entre la administración del rFVIIa, el tiempo transcurrido para comenzar con la formación de fibrina y la estabilidad-dinámica del coágulo medidos por ROTEM. Además se evaluó la correlación con la respuesta clínica en los pacientes.

La conclusión demuestra el valor limitado del ROTEM en predecir la dosis adecuada de rFVIIa. Sólo en una de las determinaciones fue útil (acortamiento significativo del CT), que cuantifica la generación de trombina.

No existió correlación directa entre los diferentes tipos clínicos de TG (I, II y III) y respuesta a ROTEM. Se resalta la muy buena respuesta clínica (in vivo) a rFVIIa en este grupo de pacientes con TG a pesar de los limitados cambios en el patrón de respuesta en ROTEM.