

DEFICIENCIA DEL FACTOR XI Y SU MANEJO

Tercera edición

Paula H.B. Bolton-Maggs

Manchester Royal Infirmary
Manchester, Reino Unido

Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia, 1999; revisado 2004, 2008.

© World Federation of Hemophilia, 2008

La FMH alienta la redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia sin fines de lucro con propósitos educativos. Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación, por favor comuníquese con el Departamento de Comunicación a la dirección indicada abajo.

Esta publicación se encuentra disponible en la página Internet de la Federación Mundial de Hemofilia, **www.wfh.org**. También pueden solicitarse copias adicionales a:

Federación Mundial de Hemofilia
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
Correo electrónico: wfh@wfh.org
Página Internet: www.wfh.org

El objetivo de la serie *Tratamiento de la hemofilia* es proporcionar información general sobre el tratamiento y manejo de la hemofilia. La Federación Mundial de Hemofilia no se involucra en el ejercicio de la medicina y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. Las dosis recomendadas y otros regímenes de tratamiento son revisados continuamente, conforme se reconocen nuevos efectos secundarios. La FMH no reconoce, de modo explícito o implícito alguno, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean las adecuadas. Debido a lo anterior, se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica, antes de administrar cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta monografía.

Las afirmaciones y opiniones aquí expresadas no necesariamente representan las opiniones, políticas o recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, de su Comité Ejecutivo o de su personal.

Editor de la serie:
Dr. Sam Schulman

Índice

Resumen.....	1
Introducción	1
Bioquímica y función del factor XI en la coagulación de la sangre	1
Figura 1: Hipótesis revisada de la coagulación de la sangre	2
Cuadro clínico y herencia	3
Figura 2: La relación entre el nivel del FXI:C y la tendencia hemorrágica	4
Moléculas variantes del factor XI	4
Trastornos adicionales de factores de coagulación.....	4
Defectos plaquetarios y factor XI plaquetario	5
Función fibrinolítica en los lugares de lesiones.....	5
Distribución racial	5
Genética molecular	6
Manejo de la deficiencia de factor XI	7
Productos terapéuticos disponibles para el manejo de la deficiencia de factor XI.....	7
Plasma fresco congelado (PFC)	7
Concentrados de factor XI.....	7
Goma de fibrina.....	9
Fármacos antifibrinolíticos.....	10
Desmopresina (DDAVP)	10
Factor VII recombinante activado (FVIIra)	10
Inhibidores en la deficiencia de factor XI	10
Neonatos	11
Conclusión	11
Reconocimientos	11
Referencias	11

Deficiencia del factor XI y su manejo

Paula H. B. Bolton-Maggs

Resumen

La deficiencia de factor XI (FXI) presenta una tendencia hemorrágica más variable que la de la hemofilia A ó B. Las personas con deficiencia severa sólo tienen una leve tendencia, la cual es típicamente provocada por cirugías, pero el riesgo de hemorragias no está restringido a personas con deficiencia severa. La tendencia hemorrágica varía entre personas con niveles similares de FXI y algunas veces la tendencia hemorrágica de una persona puede también variar. No se han podido comprender totalmente las razones de esto, aunque en casos de deficiencia severa existe cierta correlación entre el fenotipo y el genotipo.

El FXI es activado por la trombina. La función del FXI en los procesos fisiológicos se ha esclarecido desde que se descubrió este hecho y este hallazgo ha contribuido a una revisión del modelo de coagulación de la sangre. La deficiencia de factor XI ocurre en todos los grupos raciales, pero es particularmente común en judíos Asquenazí. El gen del FXI tiene 23 kilobases de longitud. Dos mutaciones son las responsables de la mayoría de las deficiencias de FXI en la población Asquenazí, pero se ha informado de varias otras mutaciones en otros grupos raciales.

Las personas con deficiencia de FXI pueden necesitar una terapia específica para intervenciones quirúrgicas, accidentes y extracciones dentales. Existen varios tipos de terapia disponible entre los que se incluyen plasma fresco congelado, concentrados de FXI, goma de fibrina, fármacos antifibrinolíticos y posiblemente desmopresina. Cada una tiene ventajas y riesgos que tienen que ser sopesados. El concentrado de FXI puede estar indicado en procedimientos con un riesgo importante de hemorragias, especialmente en pacientes jóvenes con deficiencia severa, pero su uso en pacientes mayores se ha relacionado con fenómenos trombóticos. Si se va a emplear plasma fresco congelado, es preferible obtener uno de los productos viralmente inactivados. La goma de

fibrina es un tratamiento útil que amerita mayores investigaciones.

Introducción

La deficiencia de FXI, originalmente llamada hemofilia C, se distingue de las hemofilias A y B por la ausencia de hemorragias articulares y musculares y por su incidencia en personas de cualquier sexo. Las personas con deficiencia de FXI pueden tener o no una leve tendencia hemorrágica, la cual típicamente es provocada por una cirugía. El riesgo de hemorragias no está tan claramente influenciado por la severidad de la deficiencia, como en el caso de las hemofilias A y B, donde la tendencia hemorrágica está más claramente relacionada con el nivel del factor. La naturaleza impredecible de la deficiencia de FXI significa que el manejo clínico de este trastorno es más difícil que el de la hemofilia A ó B.

Con el descubrimiento de que el factor XI coagulante (FXI:C) puede ser activado por la trombina, se esclareció la función fisiológica del mismo en la coagulación de la sangre. Este descubrimiento llevó a la revisión del modelo de coagulación [1] que junto con información de la genética molecular ha contribuido a un entendimiento renovado de este trastorno.

Bioquímica y función del factor XI en la coagulación de la sangre

Tradicionalmente, el FXI era uno de los factores de "contacto" (i. e.: factores no necesarios para la hemostasia normal) y su función fisiológica en la coagulación de la sangre no se comprendía totalmente. El FXI es una serina proteasa de dos cadenas, y cada cadena está compuesta de 607 aminoácidos. La activación por el factor XIIa (FXIIa) ocasiona una fragmentación de un enlace único de arginina³⁶⁹ - leucina³⁷⁰, lo que da por resultado un producto activado de cuatro cadenas (FXIa), con dos cadenas livianas que contienen el sitio activo y dos cadenas pesadas que contienen los sitios de enlace para el cininógeno de alto peso molecular (HMWK) y

calcio [2]. La cadena pesada contiene cuatro repeticiones sucesivas (dominios circulares) y tiene 396 aminoácidos de longitud. La secuencia general muestra una homología considerable con la precalicreína (58%) [3], especialmente en la cadena liviana (81%). Estas dos proteínas compiten para unirse al HMWK, pero tienen diferentes sustratos y poca reacción cruzada, indicando que las pequeñas diferencias en secuencia son importantes para la especificidad de enlace al sustrato.

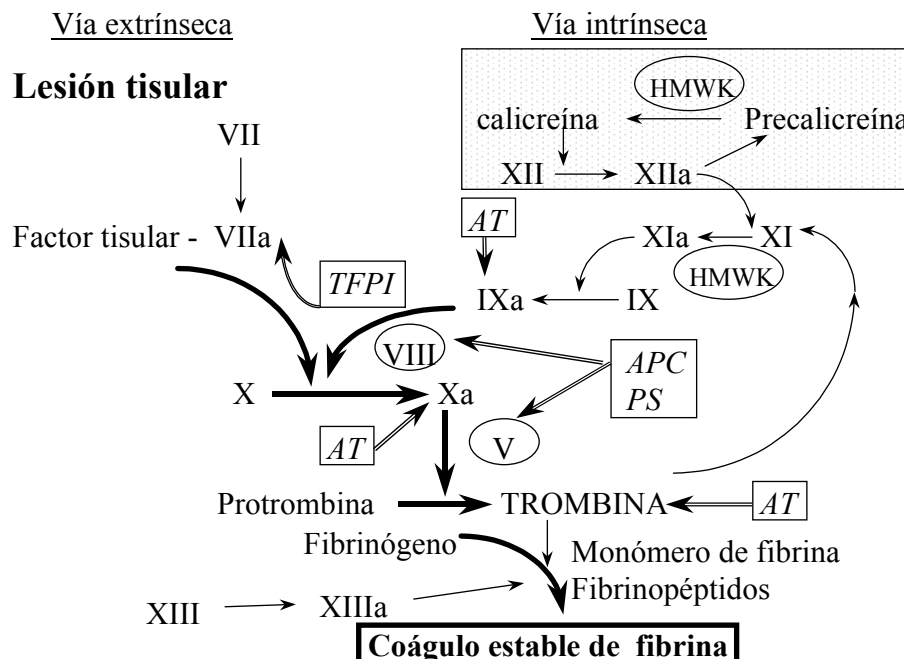
A su vez, el FXIa unido a la superficie activa al factor IX (FIX), pero no está clara la importancia de esto *in vivo* puesto que no se puede demostrar ningún defecto en la activación del FIX en personas con deficiencia de FXI [4]. Aunque las personas con deficiencia de FXI tienen una tendencia hemorrágica, ésta es leve en comparación con deficiencias de factor VIII (FVIII) y FIX. Las personas con niveles de FXII, HMWK o precalicreína no detectables no muestran ninguna tendencia hemorrágica.

Estos y otros descubrimientos han dado por resultado un modelo de coagulación revisado que se muestra en la figura 1. La coagulación normalmente se desencadena *in vivo* a través del factor tisular (FT) y la vía extrínseca. Pequeñas cantidades de trombina así generadas activan las plaquetas y el FXI en la superficie de las plaquetas a través del receptor Gp1b. La activación retrograda de la vía intrínseca modula la activación de la coagulación sin involucrar al resto del sistema de "contacto" y proporciona un estímulo constante para la vía de coagulación conforme el factor VIIa-FT (FVIIa-FT) es inactivado por el inhibidor de la vía extrínseca [5]. El FXI también se encuentra en las plaquetas y se piensa que se origina en un gen megacariocito; se le ha encontrado presente en plaquetas de pacientes con deficiencia plasmática severa de FXI que no padecen hemorragias después de cirugías [6, 7]. La función y naturaleza de la plaqueta de FXI no se ha resuelto totalmente.

Figura 1: Hipótesis revisada de la coagulación de la sangre

Inhibidores de la coagulación □ : TFPI = inhibidor de la vía del factor tisular. APC= proteína C activada. PS = proteína S. AT = antitrombina. Cofactores de la coagulación ○ : HMWK = cininógeno de alto peso molecular.

La coagulación se inicia en el sitio de la lesión del vaso sanguíneo cuando el factor VIIa se expone al factor tisular. Los factores VIII, IX y XI se requieren para la producción de factor Xa adicional debido a la inhibición retroalimentada del complejo factor VIIa/factor tisular por el TFPI. La "vía de contacto" se encierra dentro de un recuadro – los factores ahí contenidos no se requieren para la hemostasia normal; la idea de vías "extrínsecas" e "intrínsecas" dejó de ser un concepto adecuado. La unión de proteínas de la coagulación ocurre sobre superficies fosfolípidas, particularmente en las plaquetas.



El FXI:C no tiene una función conocida en el complemento o vías de cinina, pero ha mostrado activación de la fibrinólisis [8]. Aunque en personas con deficiencia del factor XI puede demostrarse un defecto de fibrinólisis [9], no está claro si éste tiene algún significado fisiológico. Hay varias moléculas inhibitoras para el FXIa en el plasma, incluyendo la alfa-1-antitripsina, el inhibidor de la esterasa C1, la antitrombina III y la alfa-2-antiplasmina. En el ambiente de plaquetas activadas, la nexina II proteasa, secretada de los gránulos alfa de las plaquetas, es importante [6].

Cuadro clínico y herencia

La deficiencia de FXI se distingue clínicamente de las hemofilias A y B por la ausencia de hemorragias articulares y musculares espontáneas y por su incidencia en personas de cualquier sexo. Fue identificada por primera vez en una familia judía. Dos hermanas sufrieron hemorragias después de extracciones dentales y amigdalectomía y su tío materno sufrió hemorragias después de una extracción dental, pero había tenido una circuncisión infantil normal [10, 11]. Otras cuatro personas afectadas fueron identificadas entre 13 miembros de la familia provenientes de cuatro generaciones, con una variación considerable en el grado de anormalidad y tendencia hemorrágica detectadas en el laboratorio.

Después de la estandarización del tiempo parcial de tromboplastina (mediante la adición de caolín para proporcionar una activación óptima de la superficie), el uso de una prueba de una etapa del FXI:C se volvió rutinario. Esto permitió a los médicos distinguir entre una deficiencia severa (homocigota o heterocigota compuesta) y una deficiencia parcial (heterocigota) de FXI [12, 13]. Se debatió sobre la herencia de la deficiencia. Algunos grupos informaron que era autosómica dominante porque los síntomas ocurrieron en padres e hijos [11, 14, 15], pero se había publicado más ampliamente como autosómica recesiva porque se creía que las personas con deficiencia parcial no tenían una tendencia hemorrágica.

Un estudio temprano de ocho pacientes y sus familias mostró que la deficiencia severa (FXI:C menor a 20 u/dl) estaba relacionada con

hemorragias postoperatorias. Los pacientes con deficiencia parcial que tenían niveles de 30 a 60 u/dl “no sufrieron hemorragias graves después de cirugías o extracciones dentales” [12]. El estudio incluyó datos de 36 pacientes a quienes se les realizaron 94 intervenciones, 85 sin episodios hemorrágicos. En nueve de ellos ocurrió una hemorragia “leve”, que incluyó un ligero sangrado que comenzó varios días después de las extracciones dentales y fue controlado por taponamiento y un episodio de hemorragia vaginal que requirió taponamiento tres semanas después de una histerectomía vaginal.

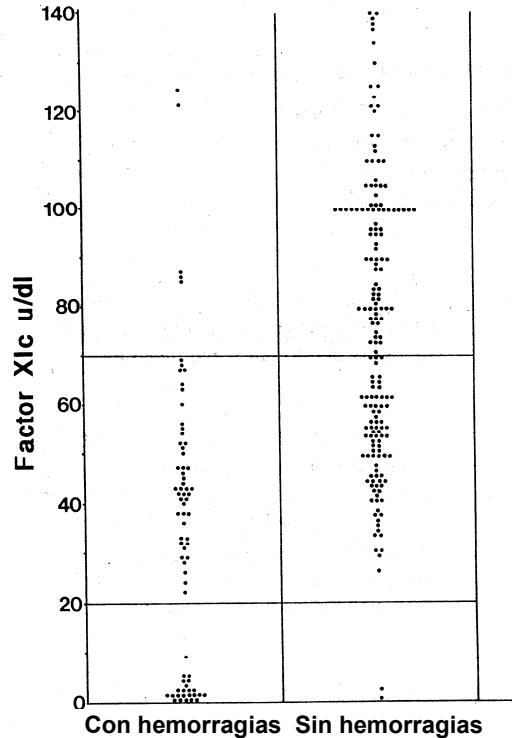
Un segundo estudio de 10 miembros de familias judías de Israel confirmó el patrón de herencia. No obstante, varios pacientes con deficiencia parcial tenían un historial de hemorragias (en general hemorragias después de extracciones dentales o amigdalectomías, que algunas veces fueron graves). Los investigadores notaron la falta de una relación absoluta entre el historial de hemorragias y el FXI [13]. Estudios adicionales han confirmado que entre el 20 y el 50% de las personas con deficiencia parcial sangran excesivamente [16-21]. La figura 2 muestra datos de estudios realizados en el Reino Unido (RU).

La descripción de la herencia de la deficiencia de FXI como “recesiva” es, por lo tanto, engañosa porque da a entender que las personas con deficiencia parcial no presentan síntomas. Los diversos puntos de vista de la literatura podrían reflejar diferencias en la definición de lo que se considera niveles de FXI:C “anormales” y la presencia o ausencia de desequilibrios de coagulación adicionales en personas específicas y sus familiares (véase la discusión a continuación).

Las personas con deficiencia parcial tienen niveles de FXI:C de 15-20 u/dl y el límite inferior del rango normal, que está definido variablemente. Muchos hospitales citan 50 u/dl, pero cuando el rango normal se deriva al tomar dos desviaciones estándar de cualquier lado del grupo medio de normales, los valores varían entre 63 u/dl [12] y 80 u/dl [13]¹.

¹El análisis de 103 donantes de sangre proporciona una media de 99 U/dL y rango normal de 60 a 139 U/dL (+/- 2 SD) (Kitchen y Preston, 1995).

Figura 2: Relación entre el nivel de FXI:C y la tendencia hemorrágica



Datos reunidos de dos estudios del RU [18, 19] en los que participaron 249 personas de 54 familias que transmiten la deficiencia de factor XI. De 128 personas con deficiencia parcial del factor XI, 45 (35%) sufren hemorragias. La línea horizontal superior define el límite inferior del rango normal y la línea inferior define el corte entre deficiencia severa y deficiencia parcial de factor XI. (Reimpreso con permiso de Bolton-Maggs, 1996.)

Se debe ser prudente porque se ha informado sobre personas con tendencias hemorrágicas con niveles de FXI:C de entre 50 y 70 u/dl [18].

Las personas con una deficiencia severa de FXI (FXI:C inferior a 15 - 20 u/dl) generalmente corren el riesgo de hemorragias excesivas después de una cirugía y lesión. No obstante, paradójicamente, algunas personas con deficiencia severa no tienen una tendencia hemorrágica [22-25]. El riesgo de hemorragia dependerá del tipo de cirugía y se incrementa en zonas de alta fibrinólisis (tales como boca y nariz). En contraste con las hemofilias A y B severas, generalmente las hemorragias espontáneas no son características, aunque pueden ocurrir. Se ha informado de casos de personas que sufrieron hemorragias hemotorácicas masivas [15], hemorragia cerebral

[26], hemorragia subaracnoidea [27] y un hematoma espinal epidural con síndrome de Brown-Sequard [28]. Las hemartrosis espontáneas son poco comunes pero se han visto, aún en personas con deficiencia parcial [29]. Hematurias [13] y menorragias se han relacionado con la deficiencia de FXI [12-14, 30-33]. Otros estudios han excluido los periodos menstruales abundantes como síntoma relevante de un trastorno de la coagulación [16, 17] debido a la dificultad para evaluarlos objetivamente [34]. Estudios más recientes han confirmado que las mujeres con deficiencia de FXI tienen predisposición a menorragias [19, 35].

Las razones para la impredecibilidad de la tendencia hemorrágica cuando hay deficiencia de FXI no se han comprendido plenamente. Entre los factores posibles se cuentan: moléculas variantes de FXI, trastornos de factores de la coagulación adicionales, defectos plaquetarios y FXI plaquetario, y función fibrinolítica en los lugares de lesiones.

Moléculas variantes de FXI

Los investigadores han realizado pruebas inmunológicas para encontrar evidencia de moléculas anormales de FXI [9, 16, 19, 36], pero una discrepancia entre FXI:C en comparación con el antígeno (por ejemplo, material positivo de reacción cruzada, CRM+) es muy poco común y sólo se ha encontrado en unas cuantas personas, incluyendo miembros de tres familias alemanas [16, 37], una japonesa [38] y dos francesas [39].

Trastornos de factores de la coagulación adicionales

Se ha informado sobre varios casos de personas que padecen hemofilia A ó enfermedad von Willebrand (EvW), así como también deficiencia de FXI [repassados en 19]. Recientes estudios israelíes demuestran una relación más consistente. La mayoría de las hemorragias en la deficiencia parcial de FXI podrían explicarse por la presencia de la EvW [40]. De modo inverso, en otro estudio, la tendencia hemorrágica en personas con EvW fue predecible por el nivel de FXI:C y el nivel del antígeno del factor von Willebrand (FvW), utilizando análisis logísticos de regresión [20]. Empleando métodos similares en pacientes con deficiencia de FXI, las hemorragias se predijeron con una especificidad del 85%. El modelo logístico de probabilidades

proporcionales se ajustó a los grados de hemorragia (establecidos utilizando un cuestionario detallado y extensas entrevistas a pacientes) con las siguientes variables: sexo, edad, edad al momento del diagnóstico, historial de hemorragias, nivel de FXI:C, genotipo del FXI, nivel de factor VIII:C, antígeno y actividad del FvW y grupo sanguíneo. No sorprendió que la deficiencia severa de FXI fuera un fuerte vaticinador. Los niveles de FVIII:C se correlacionaron con los niveles de FXI:C, pero ni esto ni el nivel de FvW vaticinaron hemorragias [41].

En un estudio realizado en el RU, donde las bases genéticas tanto para la deficiencia de FXI como para la EvW pueden ser diferentes, no se encontró que la asociación fuera tan clara. El estudio demostró una diferencia estadísticamente importante en los niveles de FvW (pero todavía dentro del rango normal) entre pacientes con una deficiencia parcial que tenían un historial de hemorragias, comparados con pacientes sin hemorragias con niveles similares de FXI:C [19].

Una encuesta integral de deficiencias múltiples de factores de coagulación incluye cuatro familias con deficiencias combinadas de FVIII, FIX y FXI, y dos familias con deficiencias combinadas de FIX y FXI, descritas como dos síndromes de deficiencias múltiples de factor familiares no caracterizados previamente (FMFD V y VI); es decir, se creía que cada una era causada por un trastorno genético único [42].

Defectos plaquetarios y FXI plaquetario

La función del FXI en las plaquetas necesita ser esclarecida (véase la pág. 2). Se ha detectado FXI plaquetario en algunas personas con deficiencia severa de FXI que no sufren hemorragias y no se detectan entre los "hemorrágicos" [43]. Este mecanismo no explicaría la variabilidad de la tendencia hemorrágica encontrada en algunas familias [18]. Los investigadores han informado sobre casos de pacientes que presentan defectos plaquetarios además de deficiencia de FXI [44, 45]. Un estudio en el RU no encontró tiempos de sangrado anormales en 63 pacientes con deficiencia de FXI [19]; no obstante, un cuidadoso análisis reciente de 27 pacientes de 18 familias condujo a la identificación de 16 con varios defectos plaquetarios [45].

Función fibrinolítica en los lugares de lesiones

Las hemorragias por cirugía en los casos de deficiencia de FXI son más frecuentemente provocadas por extracciones dentales, amigdalectomías, adenoidectomías, cirugías nasales y cirugías prostáticas. Estas son áreas con fibrinólisis aumentada, lo que acentúa claramente la tendencia hemorrágica [33, 46, 47]. No obstante, han ocurrido hemorragias graves después de muchos otros tipos de cirugía, incluyendo apendectomías [11, 31, 33, 48] y escisión de tumores mamarios [30, 48]. Las hemorragias después del parto generalmente no son un problema [12, 30, 33] aunque se han reportado en algunos estudios, aún en mujeres con deficiencia parcial [13, 14, 19]. Un repaso de 165 personas con deficiencias graves de FXI que se sometieron a 120 intervenciones sin terapia de reemplazo demostró que no hubo hemorragia excesiva en 9 intervenciones ortopédicas. El riesgo de hemorragia fue bajo en cirugías en zonas que no mostraban incremento de la fibrinólisis, pero ocurrió en 49-67% de las intervenciones en zonas de alta fibrinólisis [49].

En resumen, la herencia de la deficiencia de FXI es autosómica y afecta tanto a hombres como a mujeres. La deficiencia severa se mide como niveles de FXI:C inferiores a 20 u/dl y la deficiencia parcial como niveles de FXI:C de 15-20 u/dl y el límite inferior del rango normal. La mayoría de las personas con deficiencia severa no sufren hemorragias espontáneas, pero corren el riesgo de sufrir hemorragias después de una cirugía. Una proporción de personas con deficiencia parcial sangra excesivamente después de pruebas, pero es muy difícil identificar de antemano quién tendrá posibilidades de hemorragias.

Distribución racial

La deficiencia de FXI es particularmente común en los judíos Asquenazí, a los que se considera descendientes de los judíos que abandonaron Jerusalén después de la destrucción del templo en el año 70 DC y emigraron a Polonia y los estados bálticos durante el siglo primero [50]. No obstante, ahora se han encontrado casos en la mayoría de los grupos raciales.

La frecuencia de la deficiencia parcial entre los judíos Asquenazí es de 8% [51], lo que la convierte en uno de los trastornos genéticos más comunes de esta población. La alta frecuencia indica una ventaja heterocigota o vinculación a algún otro gen favorable [52]. Con esta frecuencia, es relativamente común que dos personas con deficiencia parcial y sin relación de parentesco contraigan matrimonio y engendren un hijo con deficiencia severa. La deficiencia severa también puede ocurrir en hijos en donde uno de los progenitores padece una deficiencia severa y el otro una deficiencia parcial.

La frecuencia de la deficiencia de FXI en no judíos es desconocida. En el RU alrededor de 7% de todos los pacientes con trastornos de la coagulación en la base de datos de la Organización de Directores de Centros de Tratamiento de Hemofilia tienen deficiencia de FXI, muchos sin ascendencia judía conocida [19]. Esta cifra es mayor que la del número de personas con hemofilia B. Debido a que las deficiencias de FXI tanto severas como parciales se revelan sólo después de un incidente en donde la sangre no coagula, el trastorno probablemente es subdiagnosticado. Un análisis reciente indica que la mutación C128X (ver más abajo) es relativamente común entre la población del RU y que se encuentra en 1-2% de personas sin trastornos hemorrágicos conocidos [53].

Genética molecular

El gen del FXI (designado F11) se ubica cerca del gen de la precalicreína en el cromosoma 4 [52]. Tiene 23 kilobases de longitud con 15 exones y 14 intrones. Los dos primeros exones no codifican una parte funcional de la molécula, los exones del 3 al 10 codifican cuatro repeticiones sucesivas (dominios circulares) y los exones 11 al 15 codifican el carboxilo terminal que contiene el sitio activo.

Las primeras tres mutaciones genéticas del F11 se describieron en seis judíos Asquenazí gravemente afectados [54]. Hoy en día se han descrito varias otras mutaciones que causan deficiencia de FXI, por ejemplo en [38] y en [55-64]. Una lista actualizada periódicamente puede consultarse en: www.factor-xi.org.

En contraste con la mayoría de las deficiencias de factor, gran parte de las mutaciones en F11 están relacionadas con falta de producción o producción reducida de la proteína activa y sólo unas cuantas se relacionan con producción de moléculas disfuncionales [16, 37, 38, 39].

Si bien se han identificado diversas mutaciones en no judíos, un número restringido de mutaciones (tipo II - E117X, y tipo III - F283L) provocan deficiencia de FXI en la población Asquenazí. Las mutaciones de tipo II (un codón de parada en el exón 5) y tipo III (un cambio único en la base del exón 9) ocurren con igual frecuencia en la población Asquenazí [51, 62]. Las personas homocigotas para las mutaciones de tipo II tienen niveles de FXI:C muy bajos (menores a 1 u/dl), consistentes con la imposibilidad de producir cualquier proteína. Es probable que presenten hemorragias excesivas debidas a lesiones y después de todo tipo de cirugías. La mutación del tipo III ocasiona una formación y secreción defectuosa del dímero [65]. Las personas homocigotas para las mutaciones de tipo III producen bajos niveles de FXI (alrededor de 10 u/dl) y tienen una tendencia hemorrágica menos severa que las personas homocigotas para la mutación tipo II. Las personas heterocigotas compuestas para los tipos II/III tienen un nivel intermedio de FXI:C y de expresión clínica. No hay evidencia de una diferencia en la expresión clínica entre las personas heterocigotas para la mutación de tipo II y aquéllas con mutación de tipo III.

La restricción a dos mutaciones principales y la historia de la dispersión de los judíos Asquenazí es consistente con un efecto fundador en la población. Recientemente se ha encontrado la mutación de tipo II (pero no la de tipo III) en judíos iraquíes, pero con una frecuencia menor (3.3%). Esto indica que la mutación de tipo II puede haber ocurrido antes de la separación de los judíos [66]. Otras mutaciones se han descrito principalmente en familias individuales, pero recientemente la misma mutación (C128X) se ha descrito en diversas familias en el RU [53]. Este no es uno de los sitios más reconocidos para una mutación y el análisis de haplotipo demuestra que se trata del efecto fundador. Una restricción de población similar se ha observado para la mutación C83R entre los vascos [67], y otro grupo más de familias no

relacionadas en Francia (Nantes) comparte la mutación Q88X [39].

Manejo de la deficiencia de factor XI

Está claro que, comúnmente, las personas con deficiencia severa corren el riesgo de hemorragias debidas a intervenciones quirúrgicas en áreas de elevada actividad fibrinolítica, en particular amigdalectomías, y por lo tanto deben tomarse medidas adecuadas para disminuir dicho riesgo. Una reciente revisión de la experiencia de un centro demostró que ocurrieron hemorragias en 22 de 31 (71%) pacientes sometidos a amigdalectomías sin tratamiento. De éstos, 12 de 14 (93%) de aquéllos con deficiencia severa sufrieron hemorragias, mientras que 10 de 17 (59%) con deficiencia parcial también presentaron hemorragias. Además, 28 de 55 (51%) de las extracciones dentales se complicaron por hemorragias: 15 de 25 (60%) en pacientes con deficiencia severa y 13 de 30 (43%) en pacientes con deficiencia parcial [21]. Esta variabilidad, junto con las desventajas relacionadas con las diversas modalidades de tratamiento, hace que el manejo de la deficiencia de FXI sea un desafío. No obstante, una publicación reciente de Israel sugiere que el uso más parsimonioso de la terapia de reemplazo en pacientes con deficiencias graves es adecuado, determinado por el sitio y tipo de la cirugía [49].

Productos terapéuticos disponibles para el manejo de la deficiencia de factor XI

Plasma fresco congelado (PFC)

El plasma se usó para el tratamiento de los primeros casos de deficiencia de FXI conocidos y fue el tratamiento principal hasta el desarrollo de los concentrados de FXI. Las principales desventajas del plasma son los grandes volúmenes requeridos, las reacciones alérgicas y el potencial de transmisión de agentes infecciosos [47, 68].

El desarrollo de productos inactivados viralmente, ya sea en lotes tratados con solvente/detergente o en unidades de donantes únicos tratadas con azul de metileno, ha hecho al PFC más seguro. El producto tratado con solvente/detergente ha sido evaluado en ocho

pacientes con trastornos congénitos de la coagulación, incluyendo deficiencia de FXI. La vida media estimada del FXI:C fue de 45 horas, similar al PFC estándar [69]. No obstante, otros han informado sobre un contenido de FXI:C demasiado variable en este producto, con algunos lotes conteniendo sólo 35 a 50 u/dl [70]. Trabajos recientes indican que es posible pasteurizar lotes de PFC (descongelados a 30° C y después calentados a 60° C durante 10 horas) con preservación de 75 a 95% de la actividad del FXI [71]. Puesto que hay inquietudes respecto a la trombogenicidad en algunos pacientes que reciben concentrados de FXI, es claro que todavía existe un lugar para el PFC.

Concentrados de factor XI

Tres concentrados de FXI se han desarrollado y probado en pacientes con deficiencia de FXI. Dos de éstos se encuentran actualmente disponibles y brindan un buen tratamiento para pacientes adecuadamente seleccionados.

En 1991, un alarmante informe de Israel describió desastrosos resultados con un concentrado usado en tres pacientes [72]. Dos mostraron activación de la coagulación con producción de D-dímero. Un paciente que recibió concentrados como cobertura para el implante de un puente coronario murió después de la operación con oclusión de todos los injertos. Otro murió a causa de hemorragias postoperatorias. No se proporcionaron detalles acerca del contenido o del proceso de fabricación del concentrado, que ya ha sido abandonado.

Los otros dos productos son diferentes en fabricación y contenido, particularmente con respecto a la antitrombina. Ambos son hemostáticamente eficaces y viralmente seguros, pero se les ha relacionado con evidencia de activación de la coagulación y algunos eventos trombóticos, generalmente en relación con una enfermedad vascular preexistente.

Desde 1984 se encuentra disponible en el RU, con receta médica personal, un concentrado de FXI de Bio Products Laboratory (BPL, antes The Plasma Fractionation Laboratory, Oxford). El producto del BPL está formulado con una alta concentración de antitrombina (media 102 ui/ml), la cual se cree protege contra

cualquier XIa residual. El concentrado es liofilizado a 80° C durante 72 horas en el envase final para inactivación viral. El primer estudio publicado sobre su uso informó respecto a 31 procedimientos invasores en 30 pacientes cuyas edades variaban entre 7 y 71 años y demostró buena eficacia hemostática sin eventos adversos importantes [73]. La recuperación media del FXI:C fue 91% de la dosis inyectada (basada en 62 mediciones) y la vida media promedio fue de 52 horas. Trabajos adicionales *in vitro* con el concentrado demostraron cierta evidencia de trombogenicidad, similar a los concentrados de complejo de protrombina, en la prueba de estasis venosa de Wessler (compresión de venas yugulares en conejos a los 30 segundos después de la infusión de 200 u/kg de concentrado, con pruebas de formación de trombos a los 10 y 20 minutos) [74]. La adición de heparina al concentrado (10 u/ml) resolvió el problema. El producto incluye heparina desde 1993.

No obstante, desde que se agregó la heparina se ha informado de cuatro pacientes con graves episodios trombóticos, tres mortales (dos infartos al miocardio y un accidente cerebrovascular), poco después de la infusión [75]. Todos eran pacientes mayores (de entre 61 y 85 años de edad) con evidencia de enfermedad cardiovascular preexistente. Estudios de otros pacientes que recibieron seis infusiones de concentrados han demostrado ahora que la activación de la coagulación puede ocurrir (sin episodios clínicos), como lo indican las elevaciones del fibrinopéptido A, de los complejos trombina-antitrombina después de todas las infusiones, y del fragmento de protrombina 1+2 después de cuatro infusiones. Las mayores elevaciones se observaron en pacientes con activación de la coagulación preexistente [76]. Estos descubrimientos indican que los modelos animales actuales no son suficientemente sensitivos para indicar el potencial protrombótico, probablemente porque no existe un sistema animal satisfactorio con activación preexistente (factores receptores).

Durante el Congreso de la FMH en 1996 se informó sobre una experiencia más extensa con el producto de BPL [77]. BPL ha suministrado concentrados para 273 pacientes. Se ha recibido información sobre 229 episodios de tratamiento en 161 pacientes de entre 3 y 88 años de edad; 53 pacientes tenían más de 60 años de edad. La

terapia se administró para cubrir intervenciones en 191 ocasiones y para hemorragias espontáneas o traumáticas en 25 ocasiones (no hay datos para 13 tratamientos). Hubo 21 eventos adversos en 19 pacientes, 12 de los cuales fueron probable o definitivamente trombóticos. Además de los cuatro eventos previamente citados [75], otros eventos incluyeron dos pacientes con embolia pulmonar, uno con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, uno con dolor en el pecho, tres con dolor en la pantorrilla, pero sin evidencia objetiva de trombosis venosa, y uno con coagulación intravascular diseminada (CID) transitoria asintomática. Dos tercios de las dosis administradas en general eran mayores a las 30 u/kg recomendadas, pero no había una correlación estadística entre los eventos y las dosis administradas. Los datos sobre seguridad viral son de valor limitado, pero no se ha observado transmisión del VIH o hepatitis. Las mediciones de respuesta y vida media son compatibles con las publicadas en el informe original [73].

En 2002 se informó sobre una sola experiencia en centro de tratamiento [78]. Se evaluaron 70 episodios quirúrgicos en 43 pacientes (20 con deficiencia severa) que recibieron tratamiento con el producto de BPL de septiembre de 1996 a septiembre de 2001. El nivel medio post-infusión de FXI:C fue de 65 u/dl. No se observaron episodios trombóticos en este grupo.

El producto de BPL se ha utilizado en Estados Unidos en un estudio de cirugía no prioritaria en 12 pacientes que recibieron 15 infusiones [79]. Las personas tenían entre 24 y 81 años. Un paciente desarrolló anafilaxis y evidencia de laboratorio, pero no evidencia clínica, de coagulación intravascular diseminada (CID). Un paciente tenía un inhibidor preexistente. En todos los otros pacientes el concentrado fue usado con mucho éxito y se considera una opción terapéutica importante debido al pequeño volumen de infusión, la seguridad viral y el riesgo de niveles inadecuados que puede presentarse al utilizar PFC.

Resultados similares se observaron con Hemoleven, un concentrado de FXI utilizado en Francia desde 1993. Elaborado en Lille por el Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB), contiene de 3 a 5 u/ml de

heparina y de 2 a 3 ui/ml de antitrombina, ambas en menores cantidades que en el producto de BLP [80]. Las pruebas *in vitro* no mostraron evidencia de trombogenicidad en el modelo Wessler, pero el concentrado también está relacionado con activación de la coagulación en pruebas de laboratorio y con secuelas clínicas en algunos pacientes. En 1995 se informó sobre tres pacientes, uno de los cuales desarrolló evidencia de laboratorio de CID sin secuelas clínicas [81]. Posteriormente se informó sobre activación de la coagulación en dos pacientes más, uno con CID [82]. Uno era una mujer de 19 años, sometida a una cirugía pilonidal paranasal y el otro era una mujer de 69 años a quien se realizaría una mastectomía por cáncer mamario. Ambas tuvieron una elevación de los marcadores protrombóticos y la segunda tuvo un descenso en el conteo plaquetario y fibrinógeno, aunque no hubo secuelas clínicas. Después de que se informó sobre estos casos, el producto fue modificado y se le agregó el inhibidor C1.

En diciembre de 1996, durante una reunión para hablar sobre el manejo de la deficiencia de FXI a la luz de los problemas trombóticos que se estaban presentando con los concentrados disponibles, se proporcionó una actualización sobre la experiencia con el producto francés [70]. Se había administrado tratamiento a 31 pacientes para cubrir 33 intervenciones, la mitad con el concentrado modificado. Las edades fluctuaron entre 5 y 76 años y 22 pacientes tenían deficiencia severa. La recuperación (estudiada en 12 pacientes) fue del 80+/-16% del máximo teórico y la vida media fue de 46 horas (rango de 32 a 52). Varios pacientes tuvieron marcadores trombóticos elevados y tres de las infusiones se complicaron por episodios trombóticos, uno de los cuales se describió anteriormente. En los tres casos la dosis había excedido las 30 u/kg. Un hombre con enfermedad coronaria preexistente, diabetes e hipertensión desarrolló CID después de la administración de 60 u/kg para cubrir una operación de hernia. Se resolvió con terapia de heparina de bajo peso molecular, pero el paciente desarrolló una trombosis venosa y embolia pulmonar nueve días después de la última infusión de concentrado y murió seis días después con falla renal y peritonitis. Otro paciente desarrolló CID seguida de trombosis venosa y embolia a los 12 días se recuperó con

tratamiento con anticoagulantes. Ya se ha publicado un repaso de la experiencia con este producto [83].

Podemos concluir que los concentrados de LFB y de BPL son hemostáticamente eficaces y se encuentran libres de transmisión viral, pero deben utilizarse con precaución, especialmente en personas mayores con enfermedades cardiovasculares preexistentes y en individuos con activación de la coagulación preexistente (por ejemplo, mujeres embarazadas o puerperales, pacientes con enfermedades malignas). No obstante, cuando se administre tratamiento a tales pacientes habrá circunstancias donde el balance de los riesgos todavía favorezca el uso de estos productos, posiblemente junto con profilaxis de heparina de bajo peso molecular. Debe señalarse que más de 40 personas de más de 60 años de edad han recibido el producto de BPL sin episodios adversos. Las directrices de la Organización de Directores de Centros de Hemofilia del RU recomiendan que las dosis no excedan 30 u/kg y que el nivel post-infusión de FXI:C no debe exceder 100 u/dl [84].

Algunos procedimientos, en particular las extracciones dentales (ver más abajo), pueden manejarse sin el uso de hemoderivados, aún en pacientes con deficiencia severa. La mayoría de las personas con deficiencia severa corren el riesgo de hemorragias después de intervenciones como amigdalectomías o prostatectomías y se beneficiarán de la terapia con concentrado. El uso concomitante de ácido tranexámico u otros fármacos antifibrinolíticos debe evitarse. El tratamiento con estos productos sólo debe administrarse en centros experimentados en el manejo de trastornos de la coagulación. Sería prudente monitorear los marcadores trombóticos.

Goma de fibrina

Debido a las desventajas de los productos de plasma y la ansiedad acerca del potencial trombótico de los concentrados de FXI, algunos grupos han utilizado goma de fibrina en lugar de los mismos o como modalidad adicional. Un grupo israelí publicó datos sobre el uso exitoso de goma de fibrina en 80 pacientes con trastornos congénitos de la coagulación a quienes se les realizaron 135 extracciones dentales sin terapia de reemplazo; 17 extracciones se realizaron en 13 pacientes con

deficiencia de FXI [85]. La goma (Beriplast®, Centeon) se aplica a través de un par de jeringas; una contiene calcio y trombina y la otra contiene fibrinógeno, factor XIII y aprotinina. Más recientemente se ha demostrado que los fármacos antifibrinolíticos por sí solos son suficientes para los trabajos dentales (ver abajo) y el grupo israelí ahora utiliza la goma de fibrina, ya sea sola o junto con PFC, durante uno a tres días para otras intervenciones quirúrgicas, tales como circuncisión y hernias (Martinowitz, comunicación personal).

Fármacos antifibrinolíticos

Los fármacos antifibrinolíticos son eficaces y “ahorran concentrados” en pacientes con hemofilia A. Son un coadyuvante importante en pacientes que se someterán a cirugías en áreas del cuerpo propensas a fibrinólisis aumentada, tales como cavidad oral, vejiga y útero. Los estudios han demostrado que los fármacos antifibrinolíticos por sí solos son suficientes para cubrir extracciones dentales en pacientes con deficiencia severa de FXI [86]. Doce horas antes de una cirugía, se administró ácido tranexámico oralmente a 19 pacientes con niveles de FXI inferiores a 14 u/dl y se continuó durante siete días después. De ellos, 14 tenían historial de hemorragias posteriores a cirugías y cinco habían sufrido hemorragias después de traumas. Un paciente sufrió un leve sangrado al tercer día, el cual cesó sin intervención. No se observaron otras complicaciones hemorrágicas, lo que demuestra que este es un método de tratamiento altamente eficaz.

Desmopresina (DDAVP)

La desmopresina se ha utilizado para el tratamiento de una variedad de trastornos de la coagulación desde que se descubrió que eleva los niveles de FVIII:C y de FvW. Constituye un tratamiento bien establecido para la hemofilia A leve y para la EvW. Más recientemente, se ha recomendado para algunos trastornos plaquetarios [87]. Si algunos pacientes con deficiencia parcial de FXI sangran porque padecen EvW leve o tienen niveles de FvW hacia el límite inferior del rango normal, entonces la desmopresina podría ser eficaz. Hasta ahora existe poca experiencia con el uso de la desmopresina para el tratamiento de la deficiencia de FXI. Un grupo informó sobre el tratamiento exitoso de dos pacientes con historiales hemorrágicos previos que recibieron

infusiones de desmopresina antes de una cirugía del túnel carpiano (niveles basales de FXI:C de 34 y 39 u/dl, niveles normales de FVIII:C y FvW y tiempos de sangrado normales) [88]. Los niveles de FXI:C se elevaron de 15 a 20 u/dl y los niveles de FVIII:C y FvW se elevaron considerablemente. Los pacientes no sufrieron hemorragias, pero no está claro si esto se relaciona con la terapia. Se informó sobre un caso más convincente en el que una niña de nueve años con niveles basales de FXI:C de 8% presentó hemorragias postoperatorias que cesaron con la administración de desmopresina, resultando interesante que esto se haya relacionado con un incremento del FXI:C a 31% y del FVIII:C a 290% [89]. Las ventajas de la desmopresina son su seguridad y facilidad de uso, aunque se necesita más experiencia para determinar si tiene o no una función en el manejo de la deficiencia de FXI.

Factor VII recombinante activado (FVIIra)

Se ha informado sobre el uso exitoso del FVIIra en casos aislados, incluyendo los que presentan inhibidores. En noviembre de 2001 se inició un estudio prospectivo del uso del FVIIra en cirugías no prioritarias. Se logró hemostasia normal en todas las 15 intervenciones estudiadas, en 14 pacientes sometidos a cirugía menor o mayor. Este uso del producto todavía no está aprobado. No obstante, un paciente mayor con un infarto al miocardio previo murió a causa de un episodio cerebro-vascular [90]. Por lo tanto, este producto no es recomendado para el tratamiento de la deficiencia de FXI, excepto posiblemente en presencia de inhibidores.

Inhibidores en la deficiencia de factor XI

Existe poca literatura relativa al desarrollo y manejo de anticuerpos del FXI en personas con deficiencias congénitas, aunque tales anticuerpos son una complicación reconocida de una enfermedad autoinmune. Una razón de la presencia poco frecuente de inhibidores podría ser que muchas personas con deficiencia de FXI nunca reciben tratamiento con productos de plasma. Es particularmente probable que se desarrollen inhibidores en personas que son homocigotas a la mutación tipo II. Se desarrollaron inhibidores en un tercio de dichos pacientes (7/21) que anteriormente habían sido expuestos a plasma [91]. Algunos inhibidores

están relacionados con cierta actividad residual del FXI y pueden ser tratados exitosamente con productos de plasma. Otros no pueden ser superados y han sido tratados exitosamente con productos utilizados en pacientes con anticuerpos al FVIII y IX; por ejemplo, concentrados de complejo de protrombina o FVIIra. No se ha informado de hemorragias espontáneas en pacientes con deficiencia severa e inhibidores.

Los anticuerpos del FXI pueden causar una inhibición significativa y problemas clínicos [73, 78, 92-96]. Por lo tanto, es importante que antes de una cirugía no prioritaria en la que se utilizan productos de plasma se evalúe la presencia de inhibidores en todos los pacientes. Los productos derivados de plasma deberían evitarse siempre que sea posible en personas que se sabe son homocigotas para la mutación tipo II y otras mutaciones que llevan a un codón de "parada" y por lo tanto a la ausencia total de FXI:C en el plasma.

Neonatos

No se ha informado de hemorragia espontánea, incluyendo hemorragia espontánea intracraneal, en el neonato. Puede haber una hemorragia grave después de la circuncisión de bebés con deficiencia severa. El nivel de FXI:C de neonatos que pudieran correr riesgo debe verificarse con una muestra sanguínea del cordón umbilical y, si éste fuera muy deficiente, la circuncisión deberá aplazarse por seis meses. Si el nivel permanece por debajo de 10u/dl, la intervención deberá efectuarse usando una cobertura de PFC. Los bebés con niveles mayores a 10 u/dl pueden recibir tratamiento con ácido tranexámico.

Conclusión

El manejo óptimo de pacientes con deficiencia de FXI requiere atención a varias características, además del nivel de FXI. Es importante establecer si una persona con deficiencia parcial tiene o no tendencia hemorrágica y si hay factores adicionales que contribuyan de manera importante. La evaluación debe incluir la medición de niveles de FVIII:C y FvW, posiblemente el tiempo de sangrado y alguna medida de la función plaquetaria

(aglutinometría o uso del analizador de función plaquetaria). Antes de planificar cirugías y extracciones dentales debe tomarse en cuenta la naturaleza de la intervención, además de los factores anfitriones. Deben considerarse posibles alternativas al plasma y concentrados de FXI, pero el concentrado está indicado cuando el riesgo de hemorragias importantes es elevado. Si se usan concentrados, a los pacientes mayores deberá informárseles del riesgo potencial de trombosis en presencia de enfermedades vasculares preexistentes. No obstante, el riesgo de una hemorragia grave justificará el uso de concentrados en muchas situaciones.

Reconocimientos

Gran parte de esta monografía fue compilada a partir de dos trabajos previamente publicados, con material y revisiones adicionales. La autora agradece a quienes publicaron los siguientes artículos su autorización para reproducirlos parcialmente de esta manera.

Bolton-Maggs PHB. Factor XI Deficiency. En "Hemofilia" editada por Christine A. Lee, *Bailliere's Clinical Haematology* 1996; 9:2: Capítulo 10, págs. 355- 368.

Bolton-Maggs PHB. The management of factor XI deficiency. *Hemofilia* 1998; 4, 683-8. Este documento se revisó y actualizó el 5 de febrero de 2004.

Referencias

1. Gailani D, Broze GJ. Factor XI activation in a revised model of blood coagulation. *Science* 1991; 253: 909-912.
2. Bouma BN, Griffin JH. Coagulation factor XI: isolation and activation by factor XIIa. *J Biol Chem* 1977; 252: 6432-6437.
3. Asakai R, Davie EW, Chung DW. Organization of the gene for human factor XI. *Biochemistry* 1987; 26: 7221-7228.
4. Bauer KA, Kass BL, ten Cate H, Hawiger JJ, Rosenberg RD. Factor IX is activated in vivo by the tissue factor mechanism. *Blood* 1990; 76: 731-736.
5. Broze GJ, Gailani D. The role of factor XI in coagulation. *Thromb Haemostas* 1993; 70: 72-74.

6. Walsh PN. Roles of platelets and factor XI in the initiation of blood coagulation by thrombin. *J Thromb Haemost* 2001; 86(1):75-82.
7. Walsh PN. Roles of factor XI, platelets and tissue factor-initiated blood coagulation. *J Thromb Haemost*. 2003; 1(10):2081-6.
8. Mandle RJ, Kaplan AP. Hageman-factor-dependent fibrinolysis: generation of fibrinolytic activity by the interaction of human activated factor XI and plasminogen. *Blood* 1979; 54: 850-862.
9. Saito H. The participation of plasma thromboplastin antecedent (factor XI) in contact-activated fibrinolysis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980; 164: 153-157.
10. Rosenthal RL, Dreskin OH, Rosenthal N. New hemophilia-like disease caused by deficiency of a third plasma thromboplastin factor. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953; 82: 171-174.
11. Rosenthal RL, Dreskin OH, Rosenthal N. Plasma thromboplastin antecedent (PTA) deficiency: clinical, coagulation, therapeutic and hereditary aspects of a new hemophilia-like disease. *Blood* 1955; 10: 120-131.
12. Rapaport SI, Proctor RR, Patch MJ, Yettra M. The mode of inheritance of PTA deficiency: evidence for the existence of major PTA deficiency and minor PTA deficiency. *Blood* 1961; 18: 149-65.
13. Leiba H, Ramot B, Many A. Heredity and coagulation studies in ten families with factor XI (plasma thromboplastin antecedent) deficiency. *Br J Haematol* 1965; 11: 654-65.
14. Cavins JA & Wall RL. Clinical and laboratory studies of plasma thromboplastin antecedent deficiency (PTA). *Am J Med* 1960; 29: 444-448.
15. Campbell EW, Mednicoff IB, Dameshek W. Plasma thromboplastin antecedent (PTA) deficiency. *Arch Int Med* 1957; 100: 232-240.
16. Ragni MV, Sinha D, Seaman F, Spero JA, Walsh PN. Comparison of bleeding tendency, factor XI coagulant activity, and factor XI antigen in 25 factor XI-deficient kindreds. *Blood* 1985; 65: 719-724.
17. Litz CE, Swaim WR, Dalmasso AP. Factor XI deficiency: genetic and clinical studies of a single kindred. *Am J Hematol* 1988; 28: 8-12.
18. Bolton-Maggs PHB, Young Wan-Yin B, McCraw AH, Slack J, Kernoff PBA. Inheritance and bleeding in factor XI deficiency. *Br J Haematol* 1988; 69: 521-528.
19. Bolton-Maggs PHB, Patterson DA, Wensley RT, Tuddenham EGD. Definition of the bleeding tendency in factor XI kindreds - a clinical and laboratory study. *Thromb Haemostas* 1995; 73: 194-202.
20. Brenner B, Steinberg T, Laor A, Tavori S, Tatarsky I, Lanir N. Von Willebrand factor antigen and factor XI activity levels predict bleeding tendency in Israeli patients with von Willebrand's disease. *Clin Appl Thromb Hemostas* 1995; 1: 260-264.
21. Collins PW, Goldman E, Lilley P, Pasi KJ, Lee CA. Clinical experience of factor XI deficiency: the role of fresh frozen plasma and factor XI concentrate. *Haemophilia* 1995; 1: 227-31.
22. Egeberg O. A family with antihemophilic C factor (AHC = plasma thromboplastin antecedent) deficiency without bleeding tendency. *Scand J Clin Lab Invest* 1962; 14: 478-486.
23. Edson JR, White JG, Krivit W. The enigma of severe factor XI deficiency without haemorrhagic symptoms. *Thromb Diath Haemorrh* 1967; 18: 324-348.
24. Rimon A, Schiffman S, Feinstein DI, Rapaport SI. Factor XI activity and factor XI antigen in homozygous and heterozygous factor XI deficiency. *Blood* 1976; 48: 165-174.
25. Aghai E, Yaniv I, David M. Factor XI deficiency in an arab moslem family in Israel. *Scand J Haematol* 1984; 32: 327-331.
26. Henry AI, Rosenthal RL. Spontaneous haemorrhages caused by plasma thromboplastin antecedent deficiency. *JAMA* 1956; 162: 727-729.
27. Slade WR, Rabiner AM. Plasma thromboplastin antecedent deficiency and subarachnoid haemorrhage. *Angiology* 1973; 24: 533-537.
28. Mustafa MH, Bernstein RA. Spontaneous spinal epidural hematoma, Brown-Sequard syndrome, and factor XI deficiency. *Ann Int Med* 1987; 106: 477-478.

29. Bairey O, Shaklai M, Inbal A. Haemarthrosis in patients with mild coagulation factor deficiency. *Blood Coagul Fibrinolys* 1991; 2: 669-671.
30. Phillips LL, Hyman GA, Rosenthal RL. Prolonged post-operative bleeding in a patient with factor XI (PTA) deficiency. *Ann Surg* 1965; 162: 37-42.
31. Purcell G, Nossell HL. Factor XI (PTA) deficiency: surgical and obstetric aspects. *Obstet Gynecol* 1970; 35: 69-74.
32. Hellstern P, Mannhalter C, Kohler M, Kiehl R, von Blohn G, Wenzel E, Deutsch E. Combined dys-form of homozygous factor XI deficiency and heterozygous factor XII deficiency. *Haemostasis* 1985; 15: 215-219.
33. Zacharski LR, French EE. Factor XI (PTA) deficiency in an English-American kindred. *Thromb Haemostas* 1987; 39: 215-222.
34. Fraser IS, McCarron G, Markham R. A preliminary study of factors influencing perception of menstrual blood loss volume. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 788-793.
35. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens K, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998; 352: 485-9.
36. Rimon A, Schiffman S, Feinstein DI, Rapaport SI. Factor XI activity and factor XI antigen in homozygous and heterozygous factor XI deficiency. *Blood* 1976; 48: 165-174.
37. Mannhalter C, Hellstern P, Deutsch E. Identification of a defective factor XI cross-reacting material in a factor XI-deficient patient. *Blood* 1987; 70: 31-37.
38. Hayashi T, Satoh S, Suzuki S et al. Cross-reacting material positive (CRM+) factor XI deficiency, XI Yamagata, with a GT to AT transition at donor splice site in intron A of the factor XI gene. *Thromb Haemostas* 1997; 78: PS 1883 (abstr).
39. Quelin F, Trossaert M, Sigaud M, Mazancourt PD, Fressinaud E. Molecular basis of severe factor XI deficiency in seven families from the west of France. Seven novel mutations, including an ancient Q88X mutation. *J Thromb Haemost* 2004; 2(1):71-6.
40. Tavori S, Brenner B, Tatarsky I. The effect of combined factor XI deficiency with von Willebrand factor abnormalities on haemorrhagic diathesis. *Thromb Haemostas* 1990; 63: 36-38.
41. Brenner B, Lupo H, Laor A, Zivelin A, Lanir N, Seligsohn U. Predictors of bleeding in factor XI deficiency. *Thromb Haemostas* 1995; 73: 1441.
42. Soff GA, Levin J, Bell WR. Familial multiple coagulation factor deficiencies II. Combined factor VIII, IX and XI deficiency and combined factor IX and XI deficiency: two previously uncharacterised familial multiple factor deficiency syndromes. *Semin Thromb Hemostas* 1981; 7: 149-169.
43. Walsh PN. The effects of collagen and kaolin on the intrinsic coagulant activity of platelets. Evidence for an alternative pathway in intrinsic coagulation not requiring factor XII. *Brit J Haematol* 1972; 22: 393-405.
44. Winter M, Needham J, Barkhan P. Factor XI deficiency and a platelet defect. *Haemostasis* 1983; 13: 83-88.
45. Peter MK, Meili EO, von Felten A. Factor XI deficiency: additional hemostatic defects are present in patients with bleeding tendency. *Thromb Haemostas* 1995; 73: 1442.
46. Sidi A, Seligsohn U, Jonas P, Many M. Factor XI deficiency: detection and management during urological surgery. *J Urol* 1978; 119: 528-530.
47. Nossel HL, Niemitz J, Mibashan RS, Schulze WG. The measurement of factor XI (plasma thromboplastin antecedent): diagnosis and therapy of the congenital deficiency state. *Br J Haematol* 1966; 12: 133-44.
48. Meals RA. Paradoxical frequencies of recessive disorders in Ashkenazic jews. *J Chron Dis* 1971; 23: 547-558.
49. Salomon O, Steinberg DM, Seligsohn U. Variable bleeding manifestations characterize different types of surgery in patients with severe factor XI deficiency enabling parsimonious use of replacement therapy. *Haemophilia* 2006; 12(5):490-493.

50. Seligsohn U. Factor XI deficiency. *Thromb Haemostas* 1993; 70: 68-71.
51. Asakai R, Chung DW, Davie EW, Seligsohn U. Factor XI deficiency in Ashkenazy Jews in Israel. *N Engl J Med* 1991; 325: 153-158.
52. Kato A, Asakai R, Davie EW, Aoki N. Factor XI gene (F11) is located on the distal end of the long arm of chromosome 4. *Cytogen Cell Genet* 1989; 52: 77-78.
53. Bolton-Maggs PHB, Peretz H, Butler R, Mountford R, Keeney S, Zacharski L, Zivelin A, et al. A common ancestral mutation (C128X) occurring in 11 non-Jewish families from the U.K. with factor XI deficiency. *J Thromb Haemost* 2004; 2(6):918-924.
54. Asakai R, Chung DW, Ratnoff OD, Davie EW. Factor XI deficiency in Ashkenazi Jews is a bleeding disorder that can result from three types of point mutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 7667-7671.
55. Imanaka Y, McVey JH, Nishimura T et al. Identification and characterisation of mutations in factor XI gene of non-Jewish factor XI-deficient patients. *Thromb Haemost* 1993; 69: 752.
56. Pugh RE, McVey JH, Tuddenham EGD, Hancock JF. Six point mutations that cause factor XI deficiency. *Blood* 1995; 85: 1509-1516.
57. Alhaq A, Mitchell MJ, Sethi M, Rahman S, Flynn G, Boulton P, Caeno G, Smith M, Savidge G. Identification of a novel mutation in a non-Jewish factor XI-deficient kindred. *Blood* 1997; 90: 467a.
58. Ventura C, Santos AIM, Tavares A, de Deus G, Gago T, David D. Molecular pathology of factor XI deficiency in the portugese population. *Thromb Haemostas* 1997; 87: PS859 (abstr).
59. Wistinghausen B, Reischer A, Nardi M, Karpatkin M. Severe factor XI deficiency in an Arab family associated with a novel mutation in exon 11. *Thromb Haemostas* 1997; 78: PS857 (abstr).
60. Martincic D, Zimmerman SA, Ware RE, Sun MF, Whitlock JA, Gailani D. Identification of mutations and polymorphisms in the factor XI genes of an African American Family by dideoxyfingerprinting. *Blood* 1998; 92: 3309-3317.
61. Tsukahara A, Yamada T, Takagi A, Murate T, Matsushita T, Saito H, Kojima T. Compound heterozygosity for two novel mutations in a severe factor XI deficiency. *Am J Hematol* 2003; 73(4):279-84.
62. Hancock JF, Weiland K, Pugh RE, Martinowitz U, Schulman S, Kakkar VV, Kernoff PB, Cooper DN. A molecular genetic study of factor XI deficiency. *Blood* 1991; 77: 1942-1948.
63. McVey JH, Imanaka I, Nishimura T et al. Identification of a novel mechanism of human genetic disease: a missense mutation causing factor XI deficiency through a change in mRNA stability. *Thromb Haemostas* 1995; 73: 1442.
64. Wu WM, Want HL, Wang XF, Chu HY, Fu QH, Ding QL, Hu YQ, Shen ZX, Wang ZY. [Identification of two novel factor XI nonsense mutation Trp228stop and Trp383stop in a Chinese pedigree of congenital factor XI deficiency]. *Zhonhua Xue Ye Xue Za Zhi* 2003; 24(3): 126-128.
65. Meijers JCM, Davie EW, Chung DW. Expression of human blood coagulation factor XI: characterisation of the defect in factor XI type III deficiency. *Blood* 1992; 79: 1435-1440.
66. Shpilberg O, Peretz H, Zivelin R, Yatuv R, Chetrit A, Kulka T, Stern C, Weiss E, Seligsohn U. One of the two common mutations causing factor XI deficiency in Ashkenazi Jews (Type II) is also prevalent in Iraqi Jews, who represent the ancient pool of Jews. *Blood* 1995; 85: 429-432.
67. Zivelin A, Bauduer F, Dcout L, Peretz H, Rosenberg N, Yatuv R, Seligsohn U. Factor XI in French Basques is caused predominantly by an ancestral Cys38Arg mutation in the factor XI gene. *Blood* 2002; 99(7):2448-54.
68. Bennet E, Dormandy K. Pool's cryoprecipitate and exhausted plasma in the treatment of von Willebrand's disease and factor XI deficiency. *Lancet* 1966; 2: 731-2.
69. Inbal A, Epstein O, Blickstein D, Kornbrot N, Brenner B, Martinowitz U. Evaluation of solvent/detergent treated plasma in the management of patients with hereditary and acquired coagulation disorders. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4: 599-604.

70. Smith JK. Factor XI deficiency and its management. *Haemophilia* 1996; 2: 128-136.
71. Burnouf-Radosevich M, Burnouf T, Huart JJ. Pasteurisation industrielle du plasma et criteres de qualite. *Rev Fr Transfus Hemobiol* 1993; 36: 93-102.
72. Gitel SN, Varon D, Schulman S, Martinowitz U. Clinical experiences of a FXI concentrate: possible side effects. *Thromb Haemostas* 1991; 65: 1157.
73. Bolton-Maggs PHB, Wensley RT, Kernoff PBA, Kasper CK, Winkelman L, Lane RS, Smith JK. Production and therapeutic use of a factor XI concentrate from human plasma. *Thromb Haemostas* 1992; 67: 314-9.
74. Winkelman L, McLaughlin LF, Gray E, Thomas S. Heat-treated factor XI concentrate: evaluation of in vivo thrombogenicity in two animal models. *Thromb Haemostas* 1993; 69: 1286.
75. Bolton-Maggs PHB, Colvin BT, Satchi G, Lee CA, Lucas GS. Thrombogenic potential of factor XI concentrate. *Lancet* 1994; 344: 748.
76. Richards EM, Makris MM, Cooper P, Preston FE. In vivo coagulation activation following infusion of highly purified factor XI concentrate. *Br J Haematol* 1997; 96: 293-297.
77. Briggs N, Harman C, Dash CH. A decade of experience with factor XI concentrate. *Haemophilia* 1996; 2 (Suppl 1): 14.
78. O'Connell NM, Perry DJ, Brown SA, Lee CA. A modified factor XI concentrate is safe and effective in patients with factor XI deficiency. *Haemophilia* 2002; 8(4):505-6 (abstr).
79. Aledort LM, Forster A, Maksoud J, Isola L. BPL factor XI concentrate: clinical experience in the USA. *Haemophilia* 1997; 3: 59-62.
80. Burnouf-Radosevich M, Burnouf T. A therapeutic, highly purified factor XI concentrate from human plasma. *Transfusion* 1992; 32: 861-7.
81. De Raucourt MH, Arousseau MH, Denninger MH, Verroust F, Goudemand M, Fisher AM. Use of a factor XI concentrate in three severe factor XI-deficient patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995; 6: 486-7.
82. Mannucci PM, Bauer KA, Santagostino E, Faioni E, Barzegar S, Cappola R, Rosenberg RD. Activation of the coagulation cascade after infusion of a factor XI concentrate in congenitally deficient patients. *Blood* 1994; 84: 1314-19.
83. Aledort LM, Goudemand J, the Hemoleven Study Group. United States' factor XI-deficient patients need a safer treatment. *Am J Hematol* 2005; 80: 301-2.
84. Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams ND, Collins PL, Kitchen S, Dolan G, Mumford AD. The rare coagulation disorders: review with guidelines for management. *Haemophilia* 2004; 10(5):593-628.
85. Rakocz M, Mazar A, Varon D, Spierer S, Blinder D, Martinowitz U. Dental extractions in patients with bleeding disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 280-282.
86. Berliner S, Horowitz I, Martinowitz U, Brenner B, Seligsohn U. Dental surgery in patients with severe factor XI deficiency without plasma replacement. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 3: 465-474.
87. Mannucci PM. Desmopressin: a non-transfusional form of treatment for congenital and acquired bleeding disorders. *Blood* 1988; 72: 1449-1455.
88. Castaman G, Ruggeri M, Rodeghiero F. Clinical usefulness of desmopressin for prevention of surgical bleeding in patients with symptomatic heterozygous factor XI deficiency. *Br J Haematol* 1996; 94: 168-170.
89. Heim MU, Lutze G, Aumann V, Schumacher J, Freigang B. Post operative haemorrhagia in a girl with congenital factor XI deficiency - successful treatment with Desmopressin (DDAVP, Minirin®). *Klin Padiatr* 2002; 214(3):128-31.
90. O'Connell NM. Factor XI Deficiency. *Seminars in Hematology* 2004; 41(1 Suppl 1): 76-81.
91. Salomon O, Zivelin A, Livnat T, Dardik R, Loewenthal R, Avishai O et al. Prevalence, causes, and characterization of factor XI inhibitors in patients with inherited factor XI deficiency. *Blood* 2003; 101(12):4783-8

92. Schnall SF, Duffy TP, Clyne LP. Acquired factor XI inhibitors in congenitally deficient patients. *Am J Hematol* 1987; 26: 323-328.
93. Ginsberg SS, Clyne LP, McPhedran P, Duffy TP, Hanson T. Successful childbirth by a patient with congenital factor XI deficiency and an acquired inhibitor. *Br J Haematol* 1993; 84: 172-174.
94. Hedner U. Factor VIIa in the treatment of haemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1990; 1: 307-317.
95. Bennett M, Hatskelon L, Dvilansky A. Description of two patients with homozygote type II factor XI deficiency who developed factor XI inhibitors. Abstract presented at the annual meeting of the American Society of Hematology, Orlando, Florida, December 1996.
96. McKenna R. Acute myocardial infarction in a patient with a specific factor XI inhibitor.