

Aspectos diagnósticos, fenotipo y tratamiento de la deficiencia de FXI

Laboratory aspects, phenotype and therapeutic in factor XI deficiency

Bovari SM¹, Duboscq C², Ceresetto J², Stemmelin G².

¹ Hospital Interzonal Especializado de Agudos y Crónicos San Juan de Dios. La Plata.

² Servicio de Hematología del Hospital Británico de Buenos Aires.

maitebovari@live.com.ar

Fecha recepción: 30/07/2019

Fecha aprobación: 13/08/2019



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 23 n° 2: 22-30
Mayo - Agosto 2019

Palabras claves: Deficiencia de Factor XI, Sangrado, tiempo de tromboplastina parcial activado.

Keywords: Factor XI deficiency, Bleeding, activated partial thromboplastin time.

Resumen

El trastorno hemorrágico en pacientes con deficiencia de factor XI (FXI) ha presentado desafíos prácticos y conceptuales para los clínicos y fisiólogos básicos. En los pacientes deficitarios en FXI los síntomas más frecuentes son menorragia y epistaxis, mientras que la hemorragia espontánea grave es rara. Sin embargo, las pruebas diagnósticas actuales no pueden predecir con precisión las tendencias de sangrado en pacientes con deficiencia de FXI, ya que los síntomas son muy variables entre los pacientes y están poco correlacionados con los niveles plasmáticos de FXI.

El objetivo de este trabajo fue realizar un estudio retrospectivo de 14 pacientes con deficiencia de FXI que concurren al servicio de Hematología del Hospital Británico de Buenos Aires entre los años 2007 y 2019.

Se estudiaron 14 pacientes con APTT prolongado (hallazgo prequirúrgico) o manifestaciones de san-

grado. La media de edad fue de 52 años. La media de los niveles de FXI en los pacientes fue de 31%. Cinco pacientes fueron estudiados por sus antecedentes personales de sangrado (nivel de FXI entre 0.1% y 48%) y nueve pacientes fueron diagnosticados durante el examen pre quirúrgico. El motivo principal de consulta fue la cirugía programada.

La media de los APTT fue de 54 segundos (rango: 40-90). Todos presentaron corrección con *pool* de plasmas normales. Cinco pacientes con deficiencia de FXI grave (<15%) presentaron un APTT entre 54 y 90 segundos (media de 70.8). En este grupo se han encontrado pacientes con deficiencia severa de FXI que no sangraron (nivel de FXI <15%) y pacientes con deficiencias leves que sangraron. Esta discrepancia observada entre el nivel de FXI y las manifestaciones clínicas concuerda con lo reportado en la bibliografía.

Debido a la falta de una prueba que discrimine a

los pacientes con riesgo de hemorragia de los que no lo presentan, todos los pacientes con niveles de FXI menor a 40% recibieron tratamiento antes de cualquier procedimiento quirúrgico.

gestacional y una débil asociación ($Q=0,122$) con el peso del RN. El peso del RN estuvo asociado significativamente con las semanas de gestación ($p<0,05$). La prevalencia detectada indica que existe un problema moderado de Salud Pública en la Maternidad Provincial “25 de Mayo” de Catamarca, de acuerdo a los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud. El estricto control médico prenatal de la embarazada es fundamental para cumplir el objetivo de disminuir la prevalencia de anemia y evitar así probables complicaciones.

Abstract

The bleeding disorder in patients with factor XI deficiency has presented practical and conceptual challenges for clinicians and basic scientists.

In FXI deficient patients, the most frequent symptoms are menorrhagia and epistaxis, while severe spontaneous hemorrhage is rare. However, current diagnostic tests can not accurately predict bleeding trends in patients with FXI deficiency, since the symptoms are highly variable among patients and are poorly correlated with plasma FXI levels.

The objective of this study was to perform a retrospective study of 14 patients with FXI deficiency who attended the Hematology Service of the British Hospital of Buenos Aires between 2007 and 2019. Fourteen patients who attended the Hematology Service with prolonged APTT or bleeding were studied. The mean age was 52 years. The average of FXI levels in the patients was 31%. Five patients were studied for their personal bleeding history (FXI level between 0.1% and 48%) and nine patients were diagnosed during the pre-surgical examination. The main reason for medical consultation was for scheduled surgery.

The mean of the APTT was 54 seconds (range: 40-90). All presented correction with normal pool. Five patients with severe FXI deficiency (<15%) showed an APTT between 54 and 90 seconds (mean 70.8). In this group of patients, we found patients with severe FXI deficiency who did not bleed (FXI level <15%) and patients with mild deficiencies who bled. This discrepancy observed between the level of FXI and the clinical manifestations agrees with

that reported in the literature.

Due to the lack of an easily accessible test, which discriminates against patients at risk of bleeding from those who do not, all patients with FXI levels of less than 40% received treatment before any surgical procedure.

Introducción

El trastorno hemorrágico en pacientes con deficiencia de factor XI (llamado hemofilia C o síndrome de Rosenthal) ha presentado desafíos prácticos y conceptuales para los clínicos y los fisiólogos de la hemostasia^(1,2).

La deficiencia de factor XI (FXI) es un trastorno hemorrágico poco común que es diferente de otras deficiencias de los factores de coagulación, ya que el sangrado generalmente ocurre después de una cirugía o trauma⁽¹⁻³⁾. Es un trastorno autosómico raro con una prevalencia estimada de uno en un millón en la población en general. Sin embargo, es más común entre la población judía askenazí, con una de cada ocho personas. La gravedad del sangrado no se correlaciona con los niveles de FXI medido por el método coagulable en una etapa, y la terapia de remplazo puede estar asociada con mayor riesgo de trombosis⁽⁴⁾. Muchos pacientes con deficiencia severa de FXI (plasma FXI <15-20%) no experimentan sangrado anormal, y varios investigadores reportan dificultades para distinguir la deficiencia severa y leve (nivel de FXI 20-40%) por razones clínicas. Sin embargo, otros han reportado hemorragia en > 60% de los pacientes con deficiencia severa que se someten a extracción dental, amigdalectomía, cirugía nasal o cirugía urológica en ausencia de remplazo del factor, y síntomas mínimos con estos procedimientos en individuos levemente deficientes⁽²⁾.

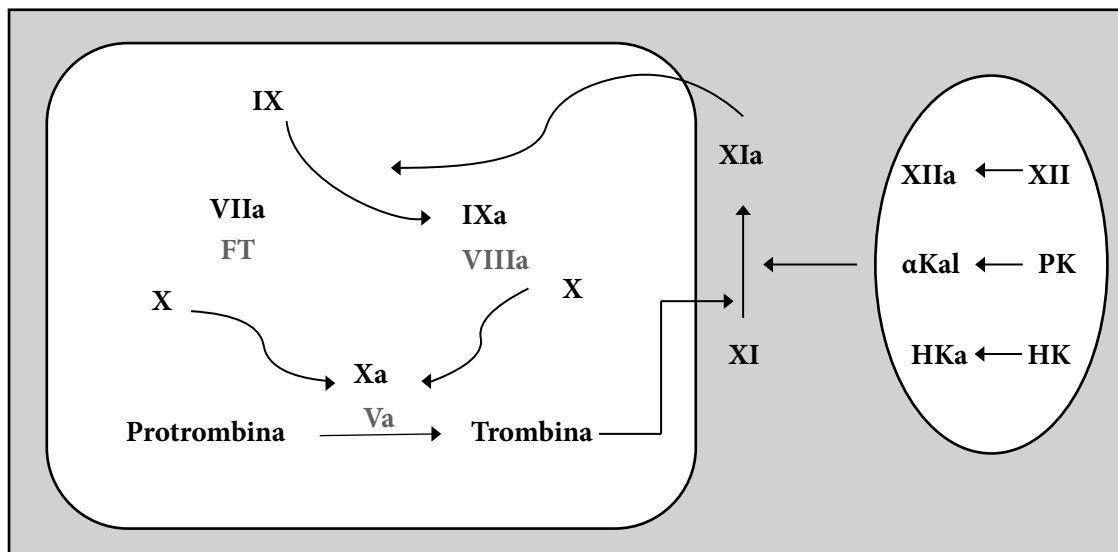
El FXI se ha descrito como un componente de la fase temprana de la vía de contacto (vía intrínseca) de la coagulación sanguínea, que actúa después del factor XII. Sin embargo, los pacientes con deficiencia en los componentes de la vía de contacto, incluidos FXII y precalicreína, no presentan complicaciones hemorrágicas, mientras que los pacientes con deficiencia de FXI a veces experimentan una hemorragia leve, lo que sugiere que FXI desempeña un papel en la hemostasia independiente de la vía de contacto. Además, la correlación entre la concentración de FXI en plasma y la propensión al sangrado es débil⁽⁴⁾.

En los modelos de coagulación actuales, la función del FXI es la de complementar la generación de trombina y de FXa iniciada por el FVIIa unido al factor tisular (TF)⁽⁵⁾ (Figura 1). Este mecanismo de apoyo es más consistente con los síntomas variables observados en pacientes con deficiencia de FXI. Cuando se compara con FXIIa, la trombina es un activador lento de FXI in vitro. Sin embargo, los polímeros aniónicos como el sulfato de dextrano y la heparina pueden acelerar la activación de FXI por la trombina^(5,6). Los polímeros aniónicos de los grupos fosfato (polifosfato) están presentes en muchos tejidos y se liberan a partir de gránulos densos tras la activación plaquetaria⁽⁶⁾. In vitro, el polifosfato de 60-80 unidades de fosfato aumenta la activación de FXI por la trombina varios miles de veces, lo que sugiere que es un cofactor relevante para la activación de FXI in vivo^(6,7).

Otro mecanismo importante en la fisiología del FXI que es la capacidad de FXIa para desactivar al inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), lo cual podría sugerir una regulación de la función antiemostática del TFPI por parte del FXI⁽⁸⁾. Se ha demostrado que los pacientes con deficiencia severa de FXI y antecedentes de sangrado muestran niveles más altos de TFPI que los pacientes asintomáticos. Por lo tanto, los niveles de TFPI podrían servir como un marcador importante para definir el riesgo de sangrado clínico en pacientes con deficiencia de FXI^(8,9).

La efectividad de los fármacos antifibrinolíticos como el ácido tranexámico y el ácido ϵ -aminocaproico para controlar el sangrado en pacientes con deficiencia de FXI ha llevado a la hipótesis de que el papel principal de FXI es la prevención de la disolución prematura del coágulo⁽²⁾. En base a esto, una función importante de FXI es regular la fibrinólisis y estabilizar el coágulo. Esto se ha atribuido principalmente al hecho de que la trombina adicional formada a través del circuito de retroalimentación del FXI promueve la activación del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI), haciendo así que el coágulo sea más resistente a la fibrinólisis. A pesar del supuesto papel del FXI en la estabilización del coágulo, existe información limitada sobre la resistencia fibrinolítica en pacientes con deficiencia de FXI. Dos estudios recientes informaron que los coágulos de pacientes con deficiencia de FXI son más susceptibles a la lisis inducida por el activador del plasminógeno tisular (t-PA)^(10,11), pero los mecanismos subyacentes siguen siendo inciertos, en particular con respecto a la participación de TAFI⁽¹²⁾. En los pacientes deficiarios de FXI los síntomas más frecuentes son la menorragia y epistaxis mientras que la hemorragia espontánea grave es rara. Sin embargo, las pruebas diagnósticas actuales no pueden predecir con precisión la tendencia de sangrado (fenotipo sangrador) en pacientes con deficiencia de FXI, ya que los síntomas son muy variables entre los pacientes y están poco correlacionados con los

Figura 1. Rol fisiológico del factor XI



niveles plasmáticos de FXI.

Diferentes mutaciones FXI podrían contribuir a la variación fenotípica que existen en esta patología. Dos mutaciones representan más del 90% de los alelos anormales en los judíos. La mutación Glu117S-top (tipo II) introduce un codón de terminación prematuro, mientras que la mutación Phe283Leu (tipo III) interfiere con la formación de dímeros y con la secreción de la proteína. Las mutaciones de FXI interfieren con la secreción y/o la estabilidad de la proteína. La reducción de la actividad plasmática es, por lo tanto, una consecuencia del bajo nivel de proteínas. Los pacientes homocigotos para la mutación tipo II no tienen antígeno FXI en sus plasmas, mientras que los homocigotos tipo III tienen aproximadamente el 10% del nivel normal de antígeno⁽²⁾.

El diagnóstico de la deficiencia de FXI se realiza en aquellos pacientes con el tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) prolongado, que corrige con pool de plasma normal mediante la determinación del FXI por el método coagulable en una etapa, en lo posible realizado en tres diluciones de plasma del paciente (paralelismo). La determinación de FXI por paralelismo permite descartar que la disminución se deba a un efecto de interferencia, por ejemplo, la presencia de anticoagulante lúpico, y permite bajar el coeficiente de variación de la determinación^(2,4).

La actividad de FXI medida por los ensayos coagulables basados en APTT se correlacionan mal con la clínica del paciente; de hecho, muchos pacientes con deficiencia severa de FXI no experimentan sangrado espontáneo⁽²⁾. Debido a este hecho, se han propuesto otros ensayos para distinguir a los pacientes con riesgo de sangrado de los que no lo tienen. Uno de los ensayos para poder clasificar a los pacientes de FXI en sangradores o no es el ensayo de generación de trombina. La coagulación en plasma recolectado en citrato de sodio puede iniciarse por recalcificación con o sin concentraciones bajas de TF. Se puede agregar un inhibidor de FXIIa, como el inhibidor de la tripsina de maíz (CTI), para bloquear la activación de FXI inducida por la activación de contacto, aislando sólo la vía que involucra la activación de FXI mediada por trombina. El grupo de Livnat et al. informó que la generación de trombina en plasma pobre en plaquetas recalcificadas se puede usar para distinguir a los pacientes con deficiencia de FXI con propensión al sangrado de

aquellos sin síntomas, particularmente cuando los niveles de FXI eran de 2 a 20%⁽¹³⁾.

Curiosamente, esta capacidad discriminadora se perdió al haber añadido TF o CTI, lo que indica que se estaba midiendo el FXIa generado por FXIIa. En contraste, otro grupo, Pike et al., observó diferencias significativas en la generación de trombina entre los pacientes con clínica de sangrado y los que no la presentaron, utilizando plasma rico en plaquetas con 0,5 pM de TF y CTI⁽¹⁴⁾. Aquí, la inclusión de plaquetas puede haber proporcionado un cofactor para la activación de FXI por la trombina en forma de polifosfato^(15,16). Estos estudios prometedores sugieren que puede ser posible desarrollar pruebas que identifiquen a pacientes con deficiencia de FXI con tendencia al sangrado, pero está claro que no se han establecido las condiciones óptimas del análisis^(2,17). La tromboelastometría puede ser una alternativa frente a la ausencia de una prueba clínica confiable para predecir la tendencia al sangrado. Esta técnica en PRP con muestras de CTI activadas con TF 0.12 pM es capaz de distinguir entre hemorragias y no hemorragias en la deficiencia de FXI, pero la baja especificidad restringe su aplicación clínica como una prueba para identificar el fenotipo de sangrado del paciente⁽¹⁷⁾.

Tratamiento

El tratamiento del deficitario de FXI va a depender del nivel de factor y de las manifestaciones de sangrado. El tratamiento comúnmente ofrecido a los pacientes con deficiencia grave de FXI es el plasma fresco congelado (PFC) a una dosis de 15 ml/kg, que tiene como objetivo aumentar la actividad del FXI al 40% antes de realizar un procedimiento⁽¹⁸⁾. La vida media estimada del FXI es de 45 horas, algunos reportes han informado sobre un contenido de FXI demasiado variable en el plasma fresco congelado, con algunos lotes conteniendo sólo 35 a 50 U/dl. Este tratamiento está asociado con posibles complicaciones, como la sobrecarga de volumen en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal, la transmisión de enfermedades infecciosas, daño pulmonar asociado a transfusiones (TRALI) reacciones alérgicas e incluso shock anafiláctico⁽¹⁹⁾. Además, la PFC no se puede utilizar en pacientes con inhibidores del FXI, y puede aumentar el riesgo de desarrollo de inhibidores después de la exposición en personas con niveles indetectables

de FXI.

Los concentrados de FXI son otra alternativa, aunque no están disponibles en nuestro país. Como tiene una vida media larga, este tratamiento se puede administrar en días alternos. El nivel objetivo debe ser de 30 a 40 UI/dL. Pero las advertencias con su uso se han asociado con trombosis, incluso después de agregar heparina, antitrombina y heparina, y C1 esterasa a concentrados del factor. Además, los pacientes con niveles indetectables de FXI en plasma tienen riesgo de desarrollar inhibidores luego de la exposición a los concentrados⁽¹⁸⁾.

El remplazo del factor antes de la cirugía se recomienda para la mayoría de los procedimientos principales en pacientes con deficiencia de FXI. Los pacientes con niveles de FXI > 40% generalmente no experimentan sangrado anormal y no requieren una preparación especial para la cirugía. Este enfoque puede no ser válido para algunos individuos con deficiencia de FXI que son de ascendencia judía⁽²⁰⁻²²⁾, en quienes las formas autosómicas dominantes del trastorno son más comunes. La deficiencia intermedia (20 a 40% de lo normal) es más frecuente en este grupo, y los pacientes pueden beneficiarse con el aporte del factor para los procedimientos de alto riesgo que involucran tejidos con alta actividad fibrinolítica. Las personas sometidas a cirugía en la orofaringe, la nasofaringe o el tracto urinario deben tratarse con plasma o concentrado de FXI para mantener el nivel mínimo de 40% durante al menos siete días. Se puede considerar la suplementación con terapia antifibrinolítica, aunque se debe tener precaución en los pacientes que reciben concentrado de FXI debido a la posibilidad de eventos trombóticos. El remplazo del factor es obligatorio para neurocirugía, cirugía de cabeza y cuello, procedimientos cardiorrespiratorios y cirugía mayor abdominal o pélvica^(2,18,20).

Los agentes antifibrinolíticos son efectivos para la mayoría de las mujeres con deficiencia de FXI y menstruaciones abundantes, pero aquéllas con deficiencia y fenotipos graves requieren concentrado de FXI.

El factor VII activado recombinante (rFVIIa) también se ha utilizado con éxito para prevenir el sangrado en la deficiencia de FXI.

El manejo de la deficiencia del factor XI en el embarazo se complica por la falta de correlación entre el nivel de FXI y el riesgo de sangrado. Los médicos

deben estar atentos a la posibilidad de un sangrado prolongado o excesivo después de un aborto espontáneo o la interrupción del embarazo, o hemorragia posparto. Se recomienda un enfoque multidisciplinario junto con un plan de atención individual (la evaluación del historial de sangrado, el nivel de FXI y las pruebas globales de hemostasia) para prevenir las complicaciones hemorrágicas⁽²³⁾. Sin embargo, todos los tratamientos deben usarse con precaución en el embarazo debido al potencial trombogénico⁽²³⁾. Como resultado de esta dificultad para valorar al paciente deficitario de FXI, algunos pacientes pueden recibir una terapia de remplazo de FXI innecesaria basada únicamente en el nivel plasmático, que ha demostrado aumentar el riesgo de trombosis o complicaciones relacionadas con la transfusión^(2,18,23,24).

El objetivo de este trabajo fue realizar un estudio retrospectivo de 14 pacientes con deficiencia de FXI que concurren al servicio de Hematología del Hospital Británico de Buenos Aires entre los años 2007 y 2019.

Materiales y métodos

Población. 14 pacientes que concurren al Servicio de Hematología con APTT prolongado o manifestaciones de sangrado. Los pacientes firmaron consentimiento informado para autorizar la difusión de sus datos.

Determinación de pruebas globales. Tiempo de protrombina (TP) tromboelastografía de cerebro de conejo (PT-Fibrinógeno *HS PLUS Instrumentation Laboratory*), tiempo de tromboelastografía parcial activado (*APTT-SP Instrumentation Laboratory*). Cuando la prueba global dio prolongada se realizaron ensayos de mezcla con pool normal (1 vol de PP + 1 vol PN) para ver si corrige. Se considera corrección si el índice de Rosner (IR) era menor 11% (para el APTT-SP). **Determinación de fibrinógeno:** por el método de Clauss (*HemosILFib C, Instrumentation Laboratory*).

Determinación de FVIII, FIX, FXI y FXII. Se realizó con plasma deficitario en cada uno de los factores a dosar (*Instrumentation Laboratory*), presentando actividades residuales mínimas de cada factor adosar de menos de 1% y APTT-SS (*HemosIL Syntasil Instrumentation Laboratory*). La calibración se realizó con un plasma calibrador (*Hemosil Calibration Plasma, Instrumentation Laboratory*).

calibrado frente a estándares internacionales. La determinación de factores cuando los niveles son menores a 50% se realizaron por triplicados (paralelismo) para descartar que la deficiencia no se deba a una interferencia.

Todos los resultados anormales fueron confirmados en al menos dos muestras independientes.

Búsqueda de anticoagulante lúpico. Se realizó según la norma de la CLSI H54 A. Utilizando RVVT *screening* y confirmatorio y el ensayo de *silica clotting time* (SCT), (ambos *InstrumentationLaboratory*).

Todos los ensayos fueron realizados en una coagulómetro automatizado con detección foto óptica (ACL TOP 500 *InstrumentationLaboratory*).

Resultados

Catorce pacientes con deficiencia de FXI (9 mujeres y 5 hombres) acudieron al servicio durante el 2007 y 2019. La media de edad en el momento del diagnóstico fue de 52 años (15-70 años). La media de los niveles de FXI en los pacientes fue de 31% (rango: 0.1-48%; rango de referencia: 50-148%). El tiempo de protrombina, el fibrinógeno y los niveles de FVIII, FIX y FXII fueron normales en todos los pacientes; el anticoagulante lúpico fue negativo en todos.

Cinco pacientes fueron estudiados por sus antecedentes personales de sangrado (nivel de FXI entre 0.1% y 48%) y 9/14 pacientes fueron diagnosticados durante el examen pre quirúrgico de cirugía programada (Tabla 1). Dos pacientes presentaron hemorragia posparto. 4/14 pacientes consultaron por menstruaciones abundantes. Una paciente ingreso al hospital por un derrame pericárdico, realizándosele una pericardiotomía de urgencia (nivel de FXI=36%)

La media de los APTT fue de 54 segundos (rango: 40-90). Todos presentaron corrección con *pool* de plasmas normales, (índice de Rosner 3%, rango 5-11). Cinco pacientes con deficiencia de FXI grave (<15%) presentaron un APTT entre 54 y 90 segundos (media de 70.8 seg). El resto de los pacientes con un FXI entre 15-48% presento una media de APTT entre 40-52 seg.

Nueve de los pacientes requirieron tratamiento para lograr un nivel de FXI mayor al 40% antes de realizar cualquier procedimiento quirúrgico (Tabla 1). 5/9 recibieron PFC; para 3/9 pacientes se solicitaron

unidades de plasma obtenidas por plasmaféresis de donante único. Un paciente recibió antifibrinolíticos de manera local. Al momento de la cirugía todos los pacientes tuvieron un nivel de FXI mayor a 40% (43% (rango: 41-62%). Ningún paciente tuvo manifestaciones de sangrado durante la cirugía ni en el post operatorio. Ningún paciente tuvo manifestaciones clínicas de trombosis.

Discusión

Las deficiencias congénitas de FXI son patologías raras, que en la mayoría de los casos no producen clínica de sangrado. El valor medido de FXI no siempre correlaciona con la clínica que presenta el paciente. Esto puede estar relacionado con el fenotipo genético que cada uno presente o también con el hecho de que no hayan requerido previamente ningún procedimiento de riesgo. El mayor porcentaje de los casos presentados en este trabajo son diagnosticados por el laboratorio en estudios prequirúrgicos, de los cuales sólo un pequeño grupo tuvo manifestaciones previas de sangrado. Las manifestaciones de sangrado más importantes fueron menstruaciones abundantes y sangrados bucales. Todos presentaron un APTT prolongado que no corregía al mezclarlo con pool de plasmas normales. Es importante resaltar la necesidad de utilizar un reactivo de APTT sensible a las deficiencias moderadas de los factores de coagulación para detectar estos pacientes.

En este grupo pequeño de pacientes se han encontrado algunos con deficiencia severa de FXI que no sangraron (nivel de FXI<15%) y otros con deficiencias leves que sangraron. Esta discrepancia observada entre el nivel de FXI y las manifestaciones clínicas concuerda con lo reportado en la bibliografía. Debido a la falta de una prueba de fácil acceso que discrimine a los pacientes con riesgo de hemorragia de los que no lo presentan, todos los pacientes con niveles de FXI menor a 40% recibieron tratamiento antes de cualquier procedimiento quirúrgico con alto riesgo de sangrado. Es interesante destacar que tres pacientes con cirugía programada fueron tratados con plasma obtenido por plasmaféresis de donante único, lo cual produce menor inmunización que tratarlos con unidades de PFC y permite preservar a largo plazo plasma con concentración adecuada de FXI para un paciente con alto riesgo hemorrágico.

Tabla 1. Características de los pacientes y nivel de FXI al diagnóstico.
(SAS: sin antecedentes de sangrado espontáneo.)

	EDAD años	Motivo de 1ª consulta		FXI (%)	aPTT seg (IR(%))
BR	70	Pre quirúrgico Cx rodilla	Colecistectomía, Cx hemorroides, resección de ovario. SAS	38	49 (5)
ML	59	Pre quirúrgico Cx vesícula	Cx de tendón de Aquiles y extracciones dentarias con leve sangrado. SAS	2	83 (6)
IC	58	Pre quirúrgico Cx de pólipo uterino	Menstruaciones abundantes S angrado en la infancia en frenillo	6	64 (5)
CC	52	Metrorragia refractaria a tratamiento	Partos con transfusiones. Menstruaciones abundantes. SAS.	5	63 (10)
FG	51	Pre quirúrgico artroscopia de cadera	SAS	35	49 (6)
TR	47	Derrame pericárdico. Ventana pleuropericárdica. Pericardiotomía, biopsia del pericardio.	SAS	47	51 (5)
AA	43	Pre quirúrgico colestidiotomía + biopsia hepática	SAS	46	52 (10)
GL	41	Hematoma post Cx de várices y menstruaciones abundantes	Gingivorragias aisladas	8	54 (5)
KB	40	Menstruaciones abundantes (Cx ginecológica menor)	Parto requirió transfusión. Extracciones dentarias sin sangrados. SAS	26	49 (6)
QP	28	Pre quirúrgico artroscopia de rodilla	SAS	47	40 (10)
PK	25	Menstruación por 13 días	Amigdalectomía sin sangrado. SAS	48	48 (9)
GD	56	Pre quirúrgico Cx de vesícula	SAS	<1	90 (11)
MV	84	Pre quirúrgico Cx neurológica	SAS	30	50 (9)
SL	59	Pre quirúrgico Cx de rodilla	SAS	34	52 (10)

Conflictos de interés: La Dra Cristina Dubosq declara ser asesora científica de LUM Argentina para su producto Instrumentation Laboratory y asesora de WM. El Dr Germán Stemmelin declara haber recibido honorarios por parte de Roche, Janssen, Takeda, BMS, Astra Zéneca y Teva por concepto de conferencias en las que ha participado y por parte de Roche, Janssen, Takeda, Teva, Abbvie, BMS, Novartis por concepto de asesorías / consultorías en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

- Duga S, Salomon O. Congenital factor XI deficiency: an update. *Sem Thromb Hemost.* 2013; 39:621-31.
- Wheeler AP, Gailani D. Why factor XI deficiency is a clinical concern. *Expert Rev Hematol.* 2016 Jul; 9 (7): 629-37.
- Preis M, Hirsch J, Kotler A. Factor XI deficiency is associated with lower risk for cardiovascular and venous thromboembolism events. *Blood.* 2017 Mar 2;129(9):1210.
- Puy C, Rigg RA, McCarty OJ. The hemostatic role of factor XI. *Thromb Res.* 2016 May;141 Suppl 2:S8-S11.
- Gailani D, Bane CE, Gruber A. Factor XI and contact activation as targets of antithrombotic therapy. *J Thromb Haemost.* 2015;13:1383-95.
- Matafonov A, Sarilla S, Sun MF. Activation of factor XI by products of prothrombin activation. *Blood.* 2011;118:437-45.
- Morrissey JH, Smith SA. Polyphosphate as a modulator of hemostasis, thrombosis and inflammation. *J Thromb Haemost.* 2015;13(Suppl 1):S92-97.
- Vincent LM, Tran S, Livaja R. Coagulation factor V(A2440G) causes east Texas bleeding disorder via TFPI α . *J Clin Invest.* 2013;123:3777-87.
- Zucker M, Seligsohn U, Salomon O, Wolberg AS. Abnormal plasma clot structure and stability distinguish bleeding risk in patients with severe factor XI deficiency. *J Thromb Haemost.* 2014;12:1121-30.
- Colucci F, Incampo A, Cannav O. Reduced fibrinolytic resistance in patients with factor XI deficiency. Evidence of a thrombin-independent impairment of the thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor pathway. *J Thromb Haemost.* 2016 Aug;14(8):1603-14.
- Dai L, Mitchell M, Savidge G. The profibrinolytic effect of plasma thrombomodulin in factor XI deficiency and its implications in hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2004;2: 2200.
- Dubosq C. El Sistema plasminógeno plasmina. Fisiología de la Hemostasia Normal. *Hematología.* 2017;21:56-68.
- Livnat T, Shenkman B, Martinowitz U et al. The impact of thrombin generation and rotation thromboelastometry on assessment of severity of factor XI deficiency. *Thromb Res.* 2015;136:465-73.
- Pike GN, Cumming AM, Hay CR. Sample conditions determine the ability of thrombin generation parameters to identify bleeding phenotype in FXI deficiency. *Blood.* 2015; 12:397-405.
- Matafonov A, Sarilla S, Sun MF. Activation of factor XI by products of prothrombin activation. *Blood.* 2011; 118:437-45.
- Choi SH, Smith SA, Morrissey JH. Polyphosphate is a cofactor for the activation of factor XI by thrombin. *Blood.* 2011;118:6963-6970.
- Pike GN, Cumming AM, Thachil J. Evaluation of the use of rotational thromboelastometry in the assessment of FXI deficiency. *Haemophilia.* 2017;23:449-457.
- James P, Salomon O, Mikovic D, Peyvandi F. Rare bleeding disorders - bleeding assessment tools, laboratory aspects and phenotype and therapy of FXI deficiency. *Haemophilia.* 2014; 20(Suppl 4):71-5.
- Seligsohn U. Factor XI deficiency in humans. *J Thromb Haemost.* 2009;7(Suppl 1):84-7.
- Salomon O, Zivelin A, Livnat T et al. Prevalence, causes, and characterization of factor XI inhibitors in patients with inherited factor XI deficiency. *Blood.* 2003; 101:4783-4788.
- Bowman M, Mundell G, Grabell J. Generation and validation of the Condensed MCMDM-1VWD Bleeding Questionnaire for von Willebrand disease. *J Thromb Haemost.* 2008; 6:2062-6.
- Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation. *Br J Haematol.* 2014;167:304-26.

23. Ragni MV, Sinha D, Seaman F, et al. Comparison of bleeding tendency, factor XI coagulant activity, and factor XI antigen in 25 factor XI-deficient kindreds. *Blood*. 2015 Jul 16; 126(3):397-405.
24. Davies J, Kadir R. The Management of Factor XI Deficiency in Pregnancy. *Semin Thromb Hemost*. 2016 Oct; 42(7):732-740.
25. Santoro C, Di Mauro R, Baldacci E et al. Bleeding phenotype and correlation with factor XI (FXI) activity in congenital FXI deficiency: results of a retrospective study from a single centre. *Haemophilia*. 2015;21:496-501.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.