

# Estudio familiar de déficit de factor XI. Tratamiento profiláctico prequirúrgico con desmopresina y antifibrinolíticos

J.R. García Fernández<sup>a</sup>, M. Sánchez Forte<sup>b</sup>, P. de Diego Fernández<sup>b</sup>,  
F. López Berenguel<sup>a</sup> y F. Moreno Madrid<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Hematología. <sup>b</sup>Servicio de Pediatría. Servicio Andaluz de Salud.  
Hospital General Básico de Baza. Granada. España.

La deficiencia de factor XI es una coagulopatía hereditaria poco frecuente, caracterizada por presentar raramente sintomatología hemorrágica espontánea, aunque sí existe el riesgo de complicaciones hemorrágicas graves inducidas por un traumatismo o cirugía. No se puede establecer una correlación clara entre los niveles de factor XI y la tendencia hemorrágica, por lo que es difícil predecir las posibles complicaciones hemorrágicas posquirúrgicas en pacientes con déficit leve. Este déficit se caracteriza por presentar un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) alargado, con un tiempo de protrombina (TP) normal, y la demostración mediante estudio con plasma deficiente de un déficit selectivo de factor XI. Las posibilidades terapéuticas y profilácticas en esta enfermedad incluyen: transfusión de plasma fresco congelado, concentrado de factor XI sometido a procesos de inactivación viral, fármacos antifibrinolíticos y desmopresina, ya sea como terapia única o combinada. Se describe una familia con los 2 hijos afectados en el que se demuestra una herencia autosómica recesiva del déficit. De los 2 casos, uno ha requerido tratamiento profiláctico prequirúrgico con desmopresina (DDAVP) y ácido tranexámico, con buena respuesta a éste, sin que presentara complicaciones asociadas al mismo. La evolución a largo plazo de este proceso parece ser buena, con un adecuado seguimiento y un control precoz de los episodios hemorrágicos. No es necesario realizar ningún tratamiento profiláctico, salvo en caso de cirugía.

## Palabras clave:

*Coagulación. Déficit de factor XI. Desmopresina. Tratamiento.*

## FAMILIAL STUDY OF FACTOR XI DEFICIENCY. PRESURGICAL PROPHYLACTIC TREATMENT WITH DESMOPRESSIN PLUS ANTIFIBRINOLYTICS

Factor XI deficiency is a rare inherited coagulation disorder. It rarely produces spontaneous bleeding although patients with this disorder are at risk for hemorrhagic complications after trauma or surgery. Because there is no clear correlation between the tendency to bleed and the severity of the disease itself, predicting hemorrhagic complications after surgery in patients with mild disease is difficult. This hereditary deficiency is characterized by prolongation of activated partial thromboplastin time with normal prothrombin time, and the demonstration of selective plasma factor XI deficit. Currently available products in the therapeutic arsenal are transfusion of fresh-frozen plasma, virus-inactivated factor XI concentrates, desmopressin (DDAVP) and antifibrinolytic drugs, whether alone or in combination. We describe a family with two affected children, in which the deficiency was identified as an autosomal recessive trait. Of the two patients, one required prophylactic treatment with desmopressin and tranexamic acid before surgery; the treatment was successful and no related complications were observed. The long-term outcome of individuals with this disease seems to be good with continuous follow up and early control of hemorrhagic episodes. Prophylactic therapy is not required, except when surgery is anticipated.

## Key words:

*Coagulation. Factor XI deficiency. Desmopressin. Therapy.*

**Correspondencia:** Dr. J.R. García Fernández.  
Unidad de Hematología. Hospital General Básico de Baza.  
Baza. 18800 Granada. España.  
Correo electrónico: jrdallas@wanadoc.es

Recibido en febrero de 2002.  
Aceptado para su publicación en junio de 2002.

## INTRODUCCIÓN

El factor XI (F XI) es, junto con el factor XII, precalcireína (PK) y el cininógeno de alto peso molecular (HMWK) uno de los 4 factores de la llamada "fase de contacto" que activa *in vitro* la vía intrínseca de la coagulación. La deficiencia de factor XI se describió en 1953 como *new hemophilia*<sup>1</sup>, cuya forma de transmisión se describió inicialmente como autosómica dominante, aunque después se estableció que el modo de transmisión real era autosómico recesivo<sup>2,3</sup>, con igual número de mujeres y varones afectados<sup>4,5</sup>. Esta enfermedad se manifiesta en homocigotos o dobles heterocigotos con síntomas hemorrágicos moderados, generalmente secundarios a traumatismos y heridas. Es una coagulopatía poco frecuente con una prevalencia aproximada de 1 caso/10<sup>6</sup> personas<sup>6</sup>, a excepción hecha de los judíos Ashkenazi, donde esta deficiencia es relativamente común<sup>3</sup>.

El factor XI es un zimógeno precursor de una serinoproteasa. De síntesis hepática, no es dependiente de vitamina K. Este factor se puede activar *in vitro* por varios mecanismos (ya sea por el factor XIIIa según el esquema tradicional de la coagulación, o directamente por la acción de la trombina en ausencia de cualquier otro factor de la fase de contacto). Probablemente *in vivo* la activación del factor XI se realiza por la acción de la trombina sobre la superficie plaquetaria, aunque el mecanismo de acción no es totalmente conocido<sup>7</sup>. De cualquier modo, es evidente que el déficit de factor XI produce sintomatología hemorrágica, en contraste con lo que sucede con los otros factores de la fase de contacto, cuyos déficit no se acompañan de una mayor tendencia hemorrágica<sup>8</sup>.

El diagnóstico de la deficiencia del factor XI se puede realizar en tres situaciones: a partir del estudio clínico de pacientes con tendencia hemorrágica, en la evaluación de un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) alargado, y en el estudio familiar de un paciente diagnosticado de déficit de factor XI<sup>9</sup>.

La deficiencia del factor XI produce manifestaciones hemorrágicas, característicamente después de intervenciones quirúrgicas o traumatismos, y resulta muy raro el sangrado espontáneo. Son infrecuentes las hemartrosis, el sangrado retroperitoneal y craneal. Otras manifestaciones hemorrágicas espontáneas como menorragia, gingivorragia o epistaxis pueden ocurrir de forma esporádica. El retraso en el comienzo de la sintomatología hemorrágica (a los 2-4 días de la cirugía o traumatismo), su naturaleza importante una vez comenzada y su exacerbación tras la toma de ácido acetilsalicílico es muy indicativo de déficit de factor XI<sup>9</sup>. Los procedimientos quirúrgicos que afectan a tejidos con elevada actividad fibrinolítica (trato genitourinario, amígdalas, orofaringe y boca) se asocian con frecuencia a síntomas hemorrágicos en pacientes con déficit graves de factor XI<sup>2</sup>. Sin embargo, la cirugía realizada en otros territorios sin excesiva fibrinólisis local

(apendicectomía, colecistectomía, circuncisión y cirugía ortopédica) no se asocia a un sangrado excesivo<sup>2</sup>.

Los niveles de factor XI varían en función de la herencia: los homocigotos o dobles heterocigotos presentan niveles menores del 15%<sup>2</sup>, mientras que los heterocigotos presentan niveles que oscilan entre el 25 y el 70%.

La profilaxis y el tratamiento de los episodios hemorrágicos se han realizado tradicionalmente con plasma fresco congelado (PFC), aunque desde hace algunos años se dispone de concentrados de factor XI. Recientemente se ha descrito el uso de la desmopresina (DDAVP) como profilaxis prequirúrgica, asociado o no a antifibrinolíticos, con buenos resultados<sup>10</sup>.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se describe una familia con 2 hijos varones, de 6 y 8 años, respectivamente, afectados de déficit heterocigoto de factor XI de la coagulación. La coagulopatía se descubrió de forma casual a partir de un estudio preoperatorio en un hijo (caso 1), sin que existiera historia hemorrágica familiar previa significativa; aunque fue evaluada *a posteriori*, la abuela materna sí había presentado episodios hemorrágicos moderados.

### Caso 1

Se trataba de un niño de 6 años de edad remitido al Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Básico de Baza, que presentaba un cuadro clínico de amigdalitis recidivante asociado a obstrucción nasal y otitis. Como historia hemorrágica previa sólo destacaba la existencia de hematomas importantes en las extremidades inferiores secundarios a traumatismos mínimos. A la exploración física presentaba hipertrofia amigdalar y adenoides, con adenopatías satélites bilaterales; la exploración otoscópica fue normal, así como la rinoscopia.

Se indicó la realización de adenoamigdalectomía, por lo que se llevó a cabo un estudio preoperatorio básico, en el que se observó el siguiente estudio de coagulación: tiempo de protrombina (TP), 11,8 s (C: 12,6 s) actividad de protrombina, 100%. TTPA: 42,9 s (C: 36,5 s). Fibrinógeno, 360 mg/dl; plaquetas, 389.000/ $\mu$ l. Dosificación de factores: factor VIII, 101%; factor IX, 89%; factor XI, 43%; factor XII, 100%; factor von Willebrand antigénico, 106%. Anticoagulante lúpico negativo. Ante el diagnóstico de déficit de factor XI de la coagulación, se realizó estudio familiar, cuyos resultados se muestran en la tabla 1 y la figura 1.

Ya que no era posible relacionar el nivel de factor XI y la tendencia hemorrágica, y como no había historia quirúrgica previa en el niño y la zona de intervención era potencialmente de riesgo (amplia y con elevada actividad fibrinolítica). Se planteó la necesidad de un tratamiento profiláctico. Se realizó por lo tanto un test de respuesta a DDAVP, cuyos resultados se muestran en la tabla 2. Se obtuvo una buena respuesta a la prueba, por lo que se realizó posteriormente tratamiento con:

TABLA 1. Estudio familiar (pruebas de coagulación y dosificación de factores)

	TP (s)	Actividad de protrombina (%)	TTPA (s)	Fibrinógeno (mg/dl)	Factor XI coagulante (%)	Plaquetas ( $\mu$ l)
Madre	12,3 (C, 12,6)	100	26,4 (C, 30)	323	59	191.000
Padre	11,3 (C, 12,6)	100	31,7 (C, 36,5)	330	121	223.000
Hijo 1	11,8 (C, 12,6)	100	42,9 (C, 36,5)	360	43	389.000
Hijo 2	12,9 (C, 12,6)	95	31,7 (C, 30)	348	36	302.000

TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado; C: control; DE: desviación estándar.

1. DDAVP (Minirin®) en dosis de 0,3  $\mu$ g/kg/día por vía intravenosa, iniciando el tratamiento 1 h antes de la intervención, durante 5 días.

2. Ácido tranexámico (Amchafibrin®) en dosis de 10 mg/kg/8 h, iniciando el tratamiento 8 h antes de la intervención, durante 5 días por vía intravenosa y posteriormente 5 días adicionales por vía oral, según el protocolo descrito por Franchini et al<sup>10</sup>.

3. Se preparó un concentrado de plasma fresco congelado cuarentenado procedente de plasmaféresis (600 ml) en previsión de complicaciones refractarias al tratamiento farmacológico, con el fin de evitar la exposición a plasma de varios donantes, ya que no existía disponibilidad de concentrado de factor XI sometido a inactivación viral.

La evolución tanto quirúrgica como posquirúrgica del paciente fue satisfactoria, con buena tolerancia al tratamiento, sin alteraciones hidroelectrolíticas ni requerimientos transfusionales.

## Caso 2

Se trataba del hermano mayor del niño del caso 1, sin historia hemorrágica alguna, aunque no refería antecedentes traumáticos ni quirúrgicos importantes; presentaba el siguiente estudio de coagulación TP, 12,9 s (C, 12,6 s); actividad de protrombina, 95%; TTPA, 31,7 s (C, 30 s); fibrinógeno, 348 mg/dl; plaquetas, 302.000/ $\mu$ l. Dosificación de factores: factor VIII, 90%; factor IX, 85%; factor XI, 36%; factor XII, 79%; factor von Willebrand antigénico, no determinado. Anticoagulante lúpico negativo. El hecho de que el segundo paciente presentara valores de factor XI inferiores a los de su hermano y paradójicamente un TTPA normal obedeció al nivel de sensibilidad de la técnica, ya que el TTPA por lo general no aumenta hasta que uno de los factores de la coagulación se sitúa por debajo del 30%. Sin embargo, las reducciones leves de numerosos factores (del orden del 70%) sí lo pueden prolongar.

De los 2 casos referidos, el segundo se encontraba asintomático, y en él se describió el déficit al realizar el estudio familiar. Asimismo, la madre no presentó ninguna sintomatología, si bien sus niveles de factor XI eran mayores a los de sus hijos.

## DISCUSIÓN

La deficiencia del factor XI de la coagulación es una coagulopatía poco frecuente de transmisión autosómica

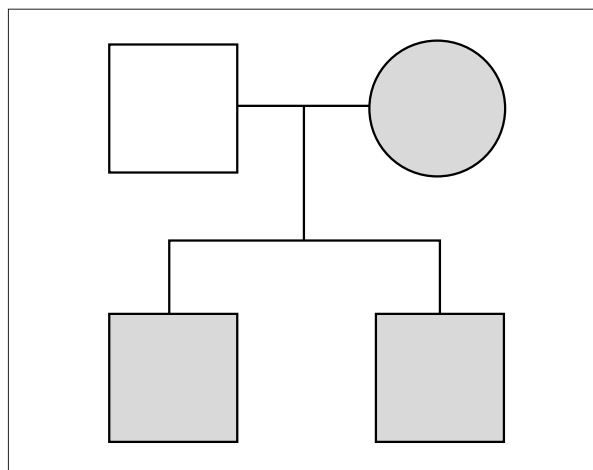


Figura 1. Estudio familiar. Se observa un patrón de herencia autosómico recesivo. Los estudios de coagulación de la familia se detallan en la tabla 1.

TABLA 2. Estudio de coagulación antes y a los 45 min de la administración de desmopresina

	Previo DDAVP	45 min post-DDAVP
TTPA (s)	42,9 (C, 36,5)	35,3 (C, 36,5)
TTPA (ratio) (s)	1,18	0,97
TP (s)	11,6 (C, 12,6)	12,6 (C, 12,6)
Actividad de protrombina (%)	100	100
Fibrinógeno (mg/dl)	360	320
Factor de coagulación (%)		
VIII C	101	207
IX C	89	86
XI C	43	49
XII C	100	105
Von Willebrand antigénico	106	240

Nota. Test de desmopresina: se realiza un estudio de coagulación, hemograma e iones basal, a continuación se administra desmopresina en dosis de 0,3  $\mu$ g/kg, en 100 ml de suero salino isotónico en perfusión de 30 min, y a los 45 min de finalizada ésta se realiza un nuevo estudio.

DDAVP: desmopresina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado; TP: tiempo de protrombina.

recesiva. Los pacientes no suelen presentar sintomatología hemorrágica espontánea, pero sí existe un alto riesgo de sangrado tanto postraumático como posquirúrgico. Los valores plasmáticos de factor XI son inferiores al 15% de la normalidad en homocigotos y dobles heterocigotos;

TABLA 3. Factores de coagulación: valores hemostáticos, semivida y hemoderivados que lo contienen

Denominación internacional	Nombre común	Nivel hemostático (%)	Semivida biológica	Tratamiento con hemoderivados
Factor I	Fibrinógeno	12-50	3-6 días	Plasma, crioprecipitado, concentrado de fibrinógeno
Factor II	Protrombina	10-25	2-5 días	Plasma, CCP
Factor V	Proacelerina	10-30	4,5-36 h	PFC
Factor VII	Proconvertina	> 10	2-5 h	Plasma, CCP, FVIIIc, FVIIaR
Factor VIII	Factor antihemofílico	30-40	8-12 h	FVIIIc, FVIIIr, FVIIaR
Factor vW	Factor von Willebrand	25-50	1-4 h	Crioprecipitado, FVIIIc, FvWC
Factor IX	Factor Christmas	15-40	18-24 h	CCP, FIXc, FIXr, FVIIaR
Factor X	Factor de Stuart-Prower	10-40	20-42 h	Plasma, CCP
Factor XI	Factor PTA	23-30	40-80 h	Plasma, FXIC
Factor XIII	Factor estabilizante de la fibrina	< 5	12 días	Plasma, crioprecipitado FXIIC

CCP: concentrado de complejo protrombínico; PFC: plasma fresco congelado; FVIIIc: concentrado de factor VIII coagulante; FVIIIr: concentrado de factor VIII recombinante; FVIIaR: concentrado de factor VII activado recombinante.

Modificada de Vengelen-Tyler V. Technical manual. American Association of Blood Banks, 12ª ed. Bethesda: Library of Congress, 1996; p. 730.

y entre el 25-70% en heterocigotos. Teniendo en cuenta que valores superiores al 23-30% para este factor se consideran hemostáticos (tabla 3), en principio los pacientes heterocigotos no deberían plantear dificultades. La cuestión estriba en la imposibilidad de establecer una correlación clara y precisa entre las concentraciones de factor XI y la sintomatología hemorrágica esperada, ya que, incluso dentro de una misma familia, se han descrito pacientes con síntomas hemorrágicos y otros sin ella<sup>9</sup>. De esta forma, en ausencia de antecedentes quirúrgicos y/o traumáticos valorables resulta extremadamente difícil predecir la posibilidad de complicaciones hemorrágicas en pacientes heterocigotos<sup>10</sup>.

La profilaxis y el tratamiento de los episodios hemorrágicos se han realizado tradicionalmente con PFC, aunque desde hace algunos años se dispone de concentrados de factor XI, indicados en el tratamiento y la profilaxis de las complicaciones del déficit de factor XI en personas jóvenes y sin factores de riesgo de enfermedad tromboembólica. Sin embargo, el tratamiento con PFC presenta el inconveniente de ser una terapia con riesgo infeccioso y de sobrecarga de líquidos<sup>11</sup>, mientras que el concentrado de factor presenta problemas de disponibilidad, potencial trombogénico y el riesgo teórico de transmitir enfermedades no conocidas en el momento actual. Recientemente se ha descrito el uso del DDAVP para la profilaxis prequirúrgica, previa realización de un test para comprobar su utilidad con buenos resultados<sup>10</sup>. El mecanismo de acción no está totalmente claro: la administración de DDAVP produce un ligero aumento de los valores de factor XI, mientras que se elevan de forma evidente las concentraciones de factor VIII y factor von Willebrand, a la vez que se normaliza el TTPA. La normalización del TTPA probablemente se deba al aumento de las concentraciones de factor VIII y factor von Willebrand, mientras que el discreto aumento de los ni-

veles de factor XI puede contribuir a la eficacia hemostática del DDAVP en estos pacientes<sup>10</sup>. En cualquier caso, en este paciente el tratamiento con este fármaco asociado a antifibrinolíticos fue eficaz en prevenir el sangrado quirúrgico.

El seguimiento y control de este proceso se basa en:

1. Evitar fármacos con actividad antiplaquetaria: ácido acetilsalicílico y otros, especialmente la semana antes de la cirugía.

2. Realizar serología (hepatitis B, C y virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]) al diagnóstico y administrar la vacuna de la hepatitis B, si es negativa; así como controles posttransfusionales para detectar una seroconversión.

3. Controlar la sangre periférica y ferritina para evidenciar precozmente la existencia de ferropenia secundarias a microhemorragias e instaurar el tratamiento adecuado.

4. Se debe iniciar tratamiento con suplementos orales de hierro y ácido fólico después de los episodios hemorrágicos. Los fármacos antifibrinolíticos son una buena opción (si no existe hematuria), en el control de los episodios hemorrágicos menores, así como profilaxis en las extracciones dentarias. La evolución a largo plazo de este proceso es buena si se controlan precozmente los episodios hemorrágicos y se aplica la profilaxis quirúrgica adecuada.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rosenthal RL, Dreskin OH, Rosenthal N. A new hemophilia like disease caused by deficiency of a third plasma thromboplastin factor. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953;82:171-5.
- Seligsohn U, White GC. Inherited deficiencies of coagulation factors II, V, VII, XI and XIII and the combined deficiencies of factors V and VIII and of the vitamin K-dependent factors. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. *Williams hematology*, 6ª ed. New York: McGraw-Hill, 2001; p. 1617-38.

3. Seligsohn U. High gene frequency of factor XI (PTA) deficiency in Ashkenazi-Jews. *Blood* 1978;51:1223-5.
4. Craig S, Kitchens MD. Factor XI: A review of its biochemistry and deficiency. *Semin Thromb Hemost* 1991;17:55-72.
5. Bolton-Maggs P, Patterson D, Wensley RT, Tuddenham EG. Definition of the bleeding tendency in factor XI-deficient kindreds. A clinical and laboratory study. *Tromb Haemost* 1995;73:194-202.
6. Moraleda JM, Sánchez I, Vicente V. Orientación clínica de las diátesis hemorrágicas. *Medicine* 1996;34:1477-81.
7. Roberts HR, Monroe DM, Hoffman M. Molecular biology and biochemistry of the coagulation factors and pathways of hemostasis. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. *Williams Hematology*, 6ª ed. New York: McGraw-Hill, 2001; p. 1409-34.
8. Ragni MV, Sinha D, Seaman F, Lewis JH, Spero JA, Walsh PN. Comparison of bleeding tendency, factor XI coagulant activity, and factor XI antigen in 25 factor XI-deficient kindreds. *Blood* 1985;65:719-24.
9. Medina A, De las Nieves MA. Antifibrinolíticos como tratamiento de la deficiencia grave de factor XI en cirugía de laringe. *Sangre* 1999;44:246-7.
10. Franchini M, De Gironcoli M, Lippi G, Manzato F, Aprili G, Gandini G. Prophylactic use of desmopressin in surgery of six patients with symptomatic heterozygous factor XI deficiency. *Haematologica* 2000;85:118-9.
11. Vicente V, García MD, Pérez E, Fernández MC, Sánchez I. Las proteínas plasmáticas de acción hemostática. Obtención a partir de plasma humano y fuentes alternativas. *Haematologica* 1998;83(Suppl 1):201-13.