



1. Introducción

1.1 El Sistema de Coagulación

El sistema de coagulación es el encargado de evitar la pérdida excesiva de sangre tras una lesión y de reparar la misma. Se ha dividido para su estudio en dos sistemas: hemostasia y fibrinólisis; los cuales dependen de la función del vaso sanguíneo, de las células hemáticas, de las proteínas de la fase fluida y de los reguladores del sistema. Normalmente el sistema se encuentra en reposo y se activa al presentarse una lesión vascular.

Tras presentarse dicha lesión, se activa el sistema de hemostasia para detener la hemorragia. Se forma un coágulo plaquetario primario, el cuál requiere de una malla de fibrina para adquirir firmeza y así formar un coágulo secundario de calidad para evitar una hemorragia. La hemostasia se divide en dos partes: hemostasia primaria y hemostasia secundaria.

La hemostasia primaria es el cierre inmediato de la lesión vascular por vasoconstricción y activación plaquetaria, en esta fase no hay formación de fibrina. Esta hemostasia es inestable ya que sin la presencia de la red de fibrina, la hemorragia puede reactivarse.

La hemostasia secundaria consiste en la formación de la malla de fibrina por medio de la fase fluida. Su función es estabilizar el coágulo y preservarlo por más tiempo. Si la malla de fibrina no se forma correctamente o se destruye antes de la reparación del daño, la hemorragia vuelve a aparecer. (Ruiz, 2004)



1.1.1 Hemostasia Primaria

Inmediatamente tras la lesión, se produce un efecto vasoconstrictor que reduce el flujo sanguíneo en la zona dañada. Este efecto detiene temporalmente la hemorragia y facilita las fases siguientes como la acumulación plaquetaria. Es producido por la acción de distintas sustancias vasoconstrictoras secretadas principalmente por el endotelio y las plaquetas.

La vasoconstricción y el cambio de velocidad en el flujo sanguíneo dan como resultado la activación plaquetaria. Las plaquetas forman un coágulo que sella la lesión y al mismo tiempo aceleran las reacciones hemostáticas, sin embargo el coágulo formado es inestable y temporal por lo que requiere la presencia de una malla de fibrina para estabilizarse. La agregación plaquetaria requiere de la presencia de fibrinógeno, el cual se transformará en la red de fibrina durante la fase fluida. (Ruiz, 2004)

1.1.2 Hemostasia Secundaria: Fase Fluida

La fase fluida, descrita comúnmente con el modelo de “Cascada de Coagulación”, consiste en una compleja serie de reacciones bioquímicas de los factores hemostáticos. Los factores hemostáticos son, en su mayoría, glicoproteínas sintetizadas en el hígado y secretadas a la sangre.

El propósito de la fase fluida, es convertir el fibrinógeno, que es una proteína plasmática soluble, en otra insoluble; la fibrina. Esta transformación es catalizada por la trombina, derivado de la protrombina o factor II y su formación se realiza mediante dos secuencias de reacciones o cascadas hemostáticas: la vía extrínseca y la vía intrínseca; las cuales a su vez convergen en una vía común (Figura 1). Estas vías no son independientes ya



que se ha comprobado que no son capaces de ofrecer una hemostasia normal de manera aislada (Williams, 2000).

1.1.2.1 Vía Extrínseca

En esta vía, el único factor no plasmático; el factor III o tisular, activa al factor VII en presencia de calcio y da como resultado factor VIIa que complejo con el factor III activan al factor X para dar inicio a la vía común. (Martínez-Murillo, 1996)

1.1.2.2 Vía Intrínseca

Partículas cargadas negativamente inducen la activación del factor XII en presencia de prekalicreína, y kininógeno de alto peso molecular, resultando en la formación de factor XIIa, que a su vez activa al factor XI (el cual puede ser activado también mediante mecanismos alternos), convirtiéndolo en factor XIa. Posteriormente el factor XIa actúa sobre el factor IX en presencia de Ca^{++} generando factor IXa que en presencia del factor VIII y de calcio cataliza la activación del factor X iniciando así la vía común.

1.1.2.3 Vía Común

Esta vía comprende las últimas fases de la hemostasis: la activación de la protrombina, la transformación de fibrinógeno a fibrina y la estabilización del coágulo.

El factor Xa, se une a la plaqueta por medio del factor V el cuál se activa al unirse a la plaqueta o se libera activado de la misma. El complejo formado por los factores Xa y Va en la superficie de la plaqueta, está cerca de las moléculas de protrombina unidas a las plaquetas.



El complejo Xa-Va-protrombina se libera al plasma como trombina y tiene varias funciones entre las que destaca la conversión de fibrinógeno a fibrina por medio de una proteólisis que genera los monómeros de fibrina; inicialmente solubles, que polimerizan de manera inmediata por agregación en forma terminal-terminal y latero lateral produciendo el polímero inestable de fibrina insoluble.

Por último, el factor XIII activado por la trombina en presencia de calcio, induce estabilidad bioquímica al coágulo.

La fibrina tiene varias funciones; interactúa con las plaquetas ayudando en la formación del trombo, regula la actividad de la trombina, activa y regula al fXIII, activa la fibrinólisis y modula sus fases iniciales y participa en la reparación de la lesión estimulando la proliferación de fibroblastos, macrófagos y otras células participantes.

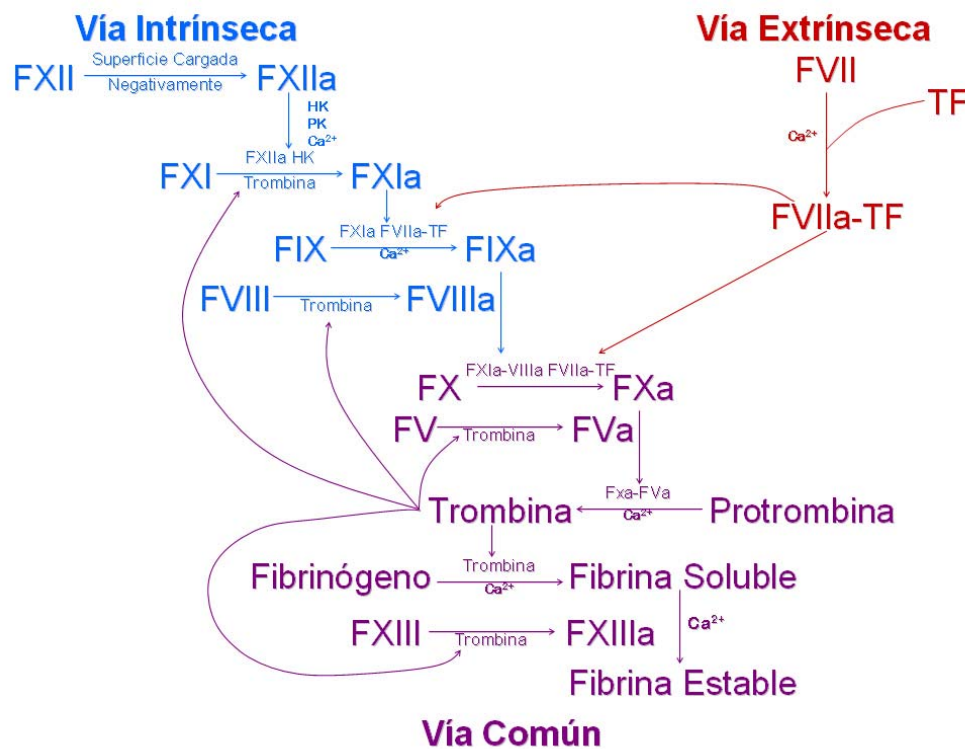


Figura 1. Esquema del modelo de cascada de coagulación donde se observan la ruta intrínseca, extrínseca y común; todas sus reacciones y cofactores. (Williams, 2000)



1.1.3 Fibrinólisis

Una vez reparada la lesión, se procede a la eliminación del coágulo por medio del sistema fibrinolítico.

El plasminógeno, es una sustancia inactiva circulante en plasma que se activa por medio de enzimas que entran en circulación como respuesta al trauma de las células endoteliales. Al haber un coágulo de fibrina, el plasminógeno se absorbe por los polímeros de ésta y es unido a ella como el activador del plasminógeno, de esta manera lo activa transformándolo en plasmina.

La plasmina, que continúa unida a la fibrina, ejerce su acción sobre ella degradándola en fragmentos solubles que van a circulación. Los productos de degradación del fibrinógeno, tienen propiedades antitrombóticas y evitan la polimerización de la fibrina por lo que producen un efecto anticoagulante.

1.2 Factor XI

1.2.1 Características de la Proteína

El factor XI, es un zimógeno precursor de una serín proteasa que circula complejado con el kininógeno de alto peso molecular (HK) a una concentración entre 4 a 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Williams, 2000). Es conocido como uno de los factores de contacto; se sintetiza en el hígado en forma de cadena sencilla aunque circula como homodímero unido por un puente disulfuro. Consta en total de 607 aminoácidos y su peso molecular es de 80,000 Da en cada cadena, del cual el 5% está representado por carbohidratos entre los que se encuentran la hexosa, la N-acetilhexosamina y el ácido N-acetilneuramínico. Tiene una vida media plasmática de 52 horas y expresa dos sitios de activación.



La activación del FXI se puede dar por más de un mecanismo in vitro y existe controversia sobre los mecanismos de su activación in vivo. In vitro, el factor XI se puede activar por el factor XIIa en presencia de calcio, pero su actividad in vivo no ha sido comprobada. Durante la fase fluida en superficies cargadas, la trombina puede activar al FXI en ausencia de otros factores, también puede activarlo en la superficie de plaquetas activadas; éste último es el mecanismo de activación in vivo más probable, aunque al parecer más de uno se lleva a cabo bajo diferentes circunstancias (Colman, 2000).

La activación por cualquiera de los mecanismos, se da por un corte proteolítico en la unión Arg369-Ile370, lo cual lleva a la formación de un producto formado por dos cadenas livianas; que contienen el dominio catalítico, y dos cadenas pesadas que contienen sitios de unión para el HK y el calcio y cuatro repeticiones de una estructura llamada “dominio apple”.

Los dominios apple cuentan con 90 o 91 aminoácidos unidos por tres puentes disulfuro, a cada uno de los diferentes dominios se le han encontrado funciones específicas dentro de las que se encuentran sitios de unión para HK, protrombina, plaquetas, factor IX, trombina y factor XIa (Figura 2).

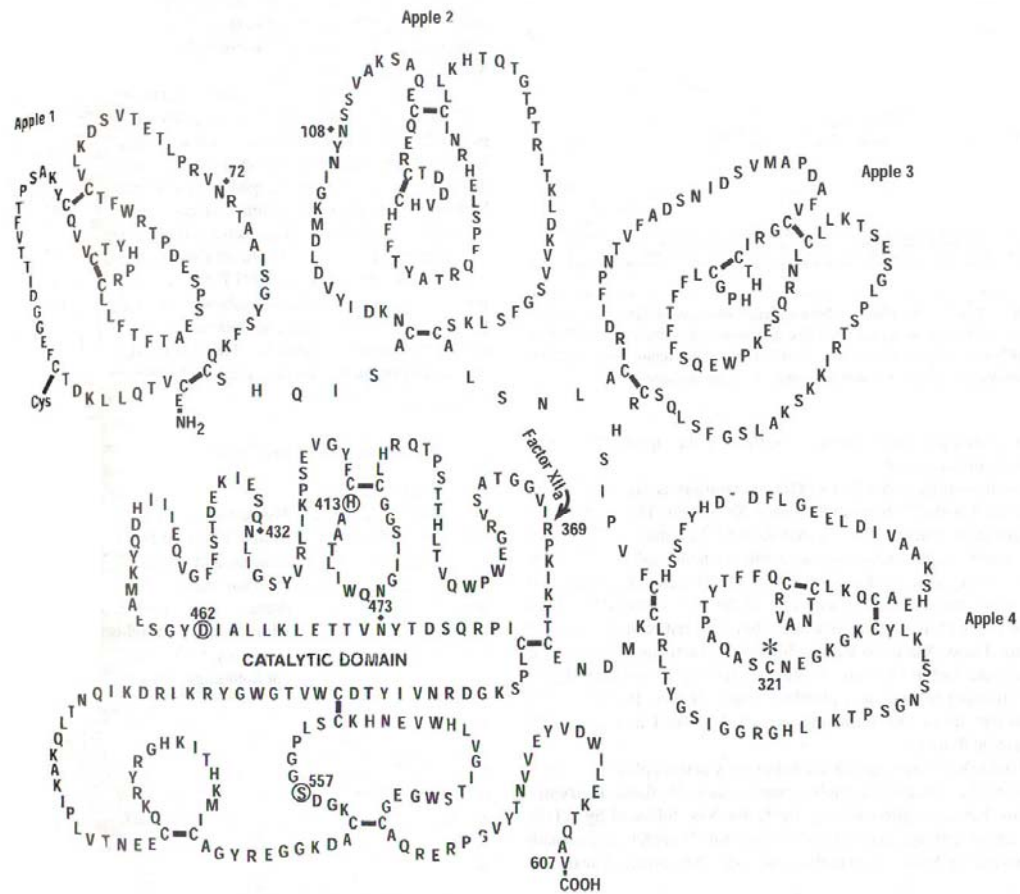


Figura 2. Dominios del monómero de factor XI. Se muestra cada aminoácido presente en el factor XI circulante. Se muestra el sitio donde actúa el factor XIIa. (Colman, 2000)

1.2.2 Biología Molecular

El gen del factor XI humano (F11) tiene una longitud de 23kb y se localiza en el brazo largo del cromosoma 4q32-35. Consta de 14 intrones y 15 exones. El sitio de iniciación de la transcripción aún no ha sido determinado. El exon 1 codifica la región 5' no traducida que se transcribe a mRNA pero no se traduce a proteína. El péptido señal se codifica en el exon 2. Cada uno de los cuatro dominios apple se encuentra codificado en dos exones y la



cadena liviana está codificada por cinco exones (figura3). El mRNA que codifica para la proteína consta de 2203 nucleótidos y se distribuye como se indica en la tabla 1.

| Exón | Número de nucleótidos | Dominio que codifica |
|-----------------|-----------------------|----------------------|
| 1 | 172 | Región 5' NT |
| 2 | 55 | Péptido señal |
| 3 y 4 | 162 y 106 | Dominio A1 |
| 5 y 6 | 159 y 109 | Dominio A2 |
| 7 y 8 | 159 y 109 | Dominio A3 |
| 9 y 10 | 162 y 106 | Dominio A4 |
| 11, 12, 13 y 14 | 168, 175, 95 y 139 | Sitio catalítico |
| 15 | 322 | Región 3' NT |

Tabla 1. Dominios para los que codifican los 15 exones del factor XI.

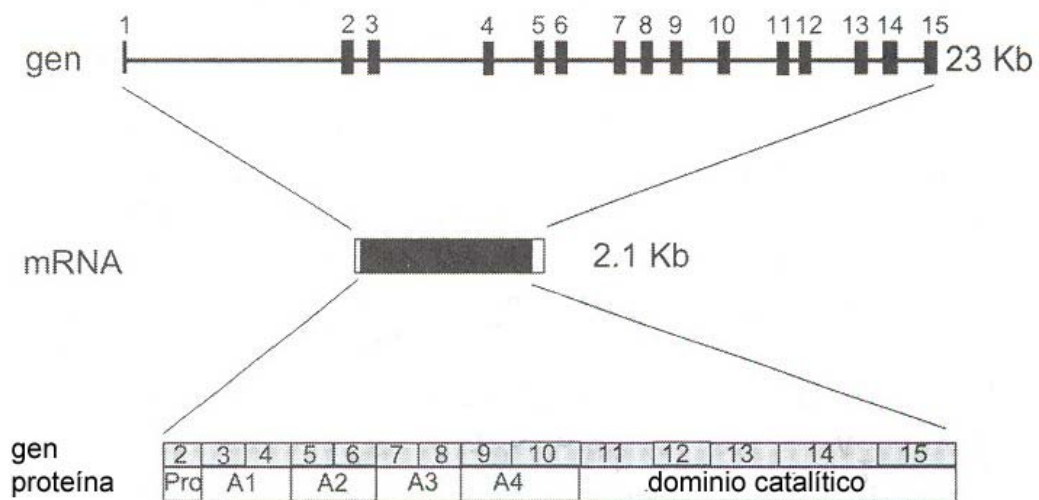


Figura 3. Relación entre la estructura del gen y la estructura de la proteína en el factor XI. El mRNA es de 2.2kb de longitud con una pequeña región no traducida. Pro indica la secuencia preprolíder. A indica dominios apple. (Williams, 2000)



1.2.3 Deficiencia del Factor XI

La deficiencia del factor XI de coagulación fue descrita por primera vez en 1953 por Rosenthal (Rosenthal, 1955) y ha sido denominada Hemofilia C. Se distingue de la hemofilia A y B por ser menos agresiva, por la ausencia de sangrado espontáneo en músculos y articulaciones y porque su herencia es autosómica recesiva, por lo que no se encuentra predominancia en algún sexo. Es ocasionada por escasez de la proteína en el plasma y raramente por presencia de moléculas disfuncionales.

La enfermedad se presenta con mayor frecuencia en la población judía Ashkenazi de Europa del este. En Israel, entre 6 y 13% de los judíos Ashkenazi son heterocigotos para la deficiencia del FXI:C y de 0.1 a 0.3% son homocigotos. En la población en general se ha estimado una incidencia de 1:100 000, aunque por la naturaleza de la enfermedad los síntomas pueden no detectarse sino hasta después de un evento de sangrado excesivo y probablemente haya una cantidad importante de pacientes no diagnosticados (Ruiz, 2004).

Las manifestaciones más frecuentes son hematuria, sangrado prolongado posparto o tras una extracción dental, epistaxis y menorragia. Los pacientes presentan tendencia de sangrado moderada o nula y el riesgo de sangrado no ha podido asociarse claramente con los niveles de factor XI presentes, lo que complica el manejo clínico de la enfermedad.

El diagnóstico de la enfermedad se realiza primeramente por la determinación del Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada (TTPa) el cual se encuentra prolongado. Posteriormente se realizan estudios mezclando plasma normal con plasma del paciente observando si el TTPa se normaliza, de lo contrario debe considerarse la presencia de un inhibidor. Posteriormente se realizan determinaciones de los niveles plasmáticos de fXI.



Las razones por las cuales la tendencia de sangrado es impredecible no se conocen a ciencia cierta aunque se cree que pueden influir factores tales como defectos en las plaquetas, y la asociación de la enfermedad con otros desórdenes de la coagulación, como Hemofilia A o Enfermedad de Von Willebrand. Sin embargo no ha podido establecerse un patrón.

1.2.3.1 Terapia

El manejo clínico de la deficiencia de factor XI se ve severamente complicado por la variabilidad de la tendencia de sangrado y por las desventajas de los diferentes tratamientos que hay disponibles actualmente, de los cuales las transfusiones y la administración de concentrados de factor XI son los más utilizados.

Las transfusiones de plasma fresco congelado, habían sido el tratamiento principal hasta el desarrollo de concentrados de factor XI. Las principales desventajas de las transfusiones son la gran cantidad de volúmenes de plasma requeridos, reacciones alérgicas y el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas.

Los concentrados de factor XI, se han convertido últimamente en la primera elección para el manejo de la deficiencia. Se han desarrollado tres diferentes concentrados y actualmente hay dos disponibles que ofrecen buenos resultados, sin embargo se han asociado con activación de la coagulación y eventos trombóticos en pacientes de edad avanzada, con enfermedad vascular preexistente o con antecedentes genéticos de la misma.

Otra alternativa frecuentemente utilizada, es la administración de agentes antifibrinolíticos tras un proceso quirúrgico o en mujeres con deficiencia de factor XI y menorragia.



1.2.3.2 Herencia y mutaciones

Las mutaciones asociadas a la deficiencia del factor XI, se han clasificado en tres tipos principalmente: mutaciones puntuales en intrones, que llevan generalmente a la interrupción del *splicing* en los exones; mutaciones puntuales en los exones, que provocan mutaciones sin sentido de aminoácidos específicos lo que generan casi siempre terminación prematura; o deleciones de nucleótidos, que probablemente provocan la síntesis de un mRNA defectuoso y por lo tanto un decremento en la síntesis de la proteína (Colman, 2000).

Existen, hasta ahora, tres mutaciones intrónicas que interfieren con el *splicing* normal de mRNA, incluyendo una mutación $G \rightarrow A$ denominada “Deficiencia de Factor XI tipo I” (Asakai et. Al., 1991).

En total, se han reportado hasta el momento, 13 mutaciones exónicas, dos de las cuales son mutaciones sin sentido incluyendo la mutación E117X en el exón 5, que introduce un codon stop en la mitad amino-terminal del dominio A2 y genera terminación temprana. Este defecto se conoce como deficiencia tipo II (Colman, 2000).

Las otras mutaciones exónicas reportadas, son mutaciones que producen sustituciones de aminoácidos. Una de estas es una sustitución $T \rightarrow C$ en el exon 9 que altera el dominio A4, conocida como deficiencia de factor XI tipo III. (Meijers, 1992).

Una sola deleción, de 14 pares de bases, ha sido reportada en el extremo 3' del exon 14 y el extremo 5' del intron N, lo que provoca inestabilidad del mRNA del dominio catalítico de la proteína. (Peretz, 1996).



1.2.3.3 Mutación K518N y Descripción de las Familias en Estudio

La mutación K518N, es una transversión G→C localizada en el exón 14 del gen del factor XI, el cual codifica para el dominio catalítico de la proteína. Dicha mutación, afecta un aminoácido situado en la superficie de la proteína lejos del sitio catalítico intercambiando una lisina por una asparagina (Lagos, 2000).

Fue reportada en el año 2000 por estudios independientes en dos familias; una mexicana y una portuguesa en las que se había detectado previamente deficiencia de factor XI entre sus miembros (Juarez, 2000) (Ventura, 2001).

En el caso de la familia mexicana, la detección y caracterización de la mutación se llevó a cabo por análisis heteroduplex y secuenciación (Juárez, et. al., 2001), mientras que para la familia portuguesa la determinación se realizó por medio de ARMS (Ventura, et. al., 2000).

La familia mexicana consta de cinco miembros, cuatro de los cuales son heterocigotos para la mutación, el restante es homocigoto. En este último, se presentó una tendencia hemorrágica desde los primeros meses de vida y se le diagnosticó deficiencia de factor XI tras un estudio de factores de coagulación. Se le detectó un nivel de factor XI del 7.3%, mientras que sus padres y hermanos presentaron niveles de entre el 50 y el 60% (figura 4) (Juárez, 2000).

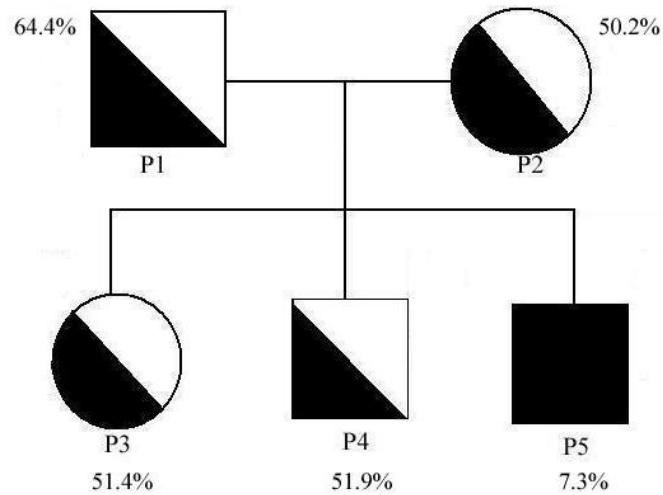


Figura 4. Árbol genealógico de la familia mexicana en estudio. Se muestran los niveles de factor XI de cada uno de los miembros. Los niveles normales de factor XI son de un 89 a un 114.7%. (Juárez, 2000)

Por su parte, la familia portuguesa consta de seis miembros: un heterocigoto para la mutación K518N, un heterocigoto para la mutación G324G, la cual afecta el exon 9 del gen del factor XI y también ocasiona su deficiencia; dos heterocigotos compuestos para ambas mutaciones y un individuo sano. Sólo uno de los miembros que presentan ambas mutaciones presentó tendencia de sangrado tras una extracción dental y menorragia. La variación alélica de cuatro marcadores polimórficos del gen del factor XI fue estudiada en el mismo trabajo en el que se reportó la mutación de esta familia (figura 5) (Ventura et. al., 2000).

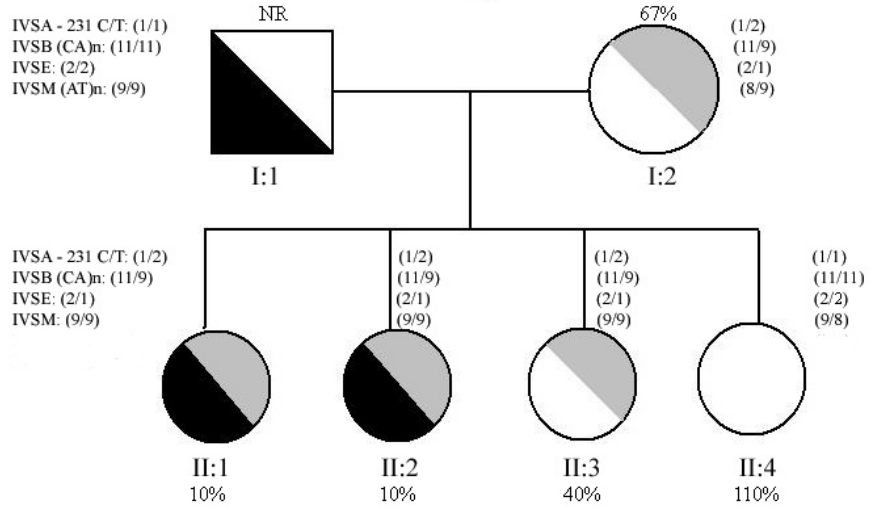


Figura 5. Árbol genealógico de la familia portuguesa en estudio. Se muestran los niveles de factor XI de los miembros. Los niveles normales de factor XI son de un 89 a un 114.7%. Se muestran también las variaciones alélicas reportadas. NR, se refiere a no reportado. (Ventura, et. al., 2000)