

Inhibidores del factor XI/XIa en tromboembolia venosa esplácnica asociada a cirrosis hepática: ¿existe algún rol potencial?



Factor XI/XIa inhibitors for splanchnic vein thrombosis associated with liver cirrhosis: Is there any potential role?

Estimados Editores,

Leímos la declaración de consenso publicada por Aiza-Haddad et al.¹ con interés, y nos gustaría compartir los siguientes pensamientos y comentarios. La tromboembolia venosa esplácnica (TVE), la cual incluye la trombosis de la vena porta (TVP), la trombosis de la vena mesentérica superior, la TVE y el síndrome de Budd-Chiari, tiene una incidencia de aproximadamente entre el 15-27%, y es actualmente una causa importante de morbilidad en los pacientes con cirrosis hepática².

La terapia anticoagulante es el tratamiento de primera línea para la TVE, especialmente cuando hay presencia de una oclusión aguda (reciente), extensa, progresiva y/o casi completa (> 50 al 100%), de la vasculatura esplácnica^{1,2}. Las heparinas de bajo peso molecular y la warfarina han sido el tratamiento anticoagulante estándar desde hace bastante tiempo en este escenario, mientras que los anticoagulantes orales directos (ACOD) están emergiendo rápidamente como una alternativa segura y efectiva, incluso en el tratamiento de la TVE en cirrosis hepática compensada³. Sin embargo, la mayoría de los estudios que involucran ACOD en los pacientes con cirrosis hepática han sido de naturaleza retrospectiva, con muestras pequeñas y poblaciones heterogéneas. Además, aún existen algunas cuestiones sobre la seguridad de los ACOD en estos pacientes. Entre ellas está la relativa o absoluta contraindicación para pacientes de clase B o C de Child-Pugh, y el potencial de incrementar el riesgo de eventos hemorrágicos gastrointestinales, en particular con pacientes ya de alto riesgo (p. ej., edad 75 años; trombocitopenia $\leq 50,000/\mu\text{L}$; antecedente de eventos hemorrágicos gastrointestinales importantes, enfermedad renal crónica concomitante y conversión a carcinoma hepatocelular).

Recientemente, la investigación se ha centrado en nuevas clases de fármacos anticoagulantes, principalmente los inhibidores del factor XI/XIa. La razón que sustenta su desarrollo es el papel que juega el factor XI, el cual puede modular la formación y amplificación de la trombosis patológica, mientras que tiene un papel muy modesto en la hemostasia. Por lo tanto, el desacoplamiento/separación de trombosis y hemostasia puede conducir a un perfil de mayor seguridad con estos nuevos fármacos⁴. Son varios los inhibidores de factor XI/XIa que han sido evaluados en ensayos clínicos de fase 2, los cuales incluyen los oligonucleótidos antisentido parenterales (ASOs, por sus siglas en inglés; p. ej., Fesomersen, IONIS-FXI), anticuerpos monoclonales (p. ej., abelacimab, osocimab, xisomab), y moléculas pequeñas (p. ej., asundexian, milvexian)⁴. El ensayo AZALEA-TIMI-71 fue un estudio de fase 2 que evaluó a 1,287 pacientes, comparando dos dosis ciegas de abelacimab (90 y 150 mg

SC mensual) vs. 20 mg de rivaroxaban diarios por vía oral en fibrilación auricular. El criterio de valoración principal fue la presencia de eventos de sangrado mayor y sangrado no mayor de relevancia clínica, con 150 mg de abelacimab vs. 90 mg de abelacimab vs. 20 mg de rivaroxaban, el cual resultó en 2.7 vs. 1.9% vs 8.1%, respectivamente ($p < 0.001$ para ambas dosis de abelacimab vs. rivaroxaban), lo cual condujo a una terminación temprana del estudio debido al beneficio obtenido con abelacimab mayor a lo esperado⁵. Un metaanálisis reciente de 11 estudios que incluyó a 10,536 pacientes concluyó que los inhibidores del factor XI/XIa estuvieron asociados con una reducción significativa de eventos de sangrado e incidencia de tromboembolismos, en comparación con placebo y terapias estándar⁶. Se espera con impaciencia los resultados de ensayos clínicos aleatorizados de gran escala de fase 3, los cuales, si presentan resultados positivos, estamos convencidos de que los inhibidores del factor XI/XIa requerirán de mayor evaluación por medio de ensayos clínicos prospectivos y exploratorios, en los cuales se analice su potencial dentro del armamento de estrategias de manejo de anticoagulación en este complicado subgrupo de pacientes.

Financiamiento

No se recibió financiamiento alguno para este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Aiza-Haddad I, Cisneros-Garza LE, Morales-Gutierrez O, et al. Guidelines for the management of coagulation disorders in patients with cirrhosis. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2024;89:144–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmex.2023.08.008>.
2. Riva N, Ageno W. How to manage splanchnic vein thrombosis in patients with liver disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023;2023:281–8, <http://dx.doi.org/10.1182/hematology.2023000481>.
3. Calcaterra I, Tufano A, Strano F, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in splanchnic vein thrombosis: A pooled analysis of literature studies. *J Thromb Haemost*. 2024;22:534–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtha.2023.10.023>.
4. Prakash S, Mares AC, Porres-Aguilar M, et al. Factor XI/XIa inhibitors for the prevention and treatment of venous and arterial thromboembolism: A narrative review. *Vasc Med*. 2024;29:85–92, <http://dx.doi.org/10.1177/1358863X231206778>.
5. Ruff C. Presented at: American Heart Association (AHA) Scientific Sessions; November 12, 2023; Philadelphia, PA [accessed 30 Jul 2024] Available from: <https://newsroom.heart.org/news/new-anti-clotting-medication-reduces-bleeding-among-people-with-atrial-fibrillation>
6. Ali AE, Awad MK, Ali K, et al. Factor XI as a new target for prevention of thromboembolism in cardiovascular disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2024, <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-024-02986-z>.

M. Porres-Aguilar^{a,*}, W. Ageno^b y M. Uribe^c

^a *Departamento de Medicina Interna, Divisiones de Medicina Trombótica Clínica y Hospitalaria, Universidad Texas Tech HSC, El Paso, Texas, Estados Unidos*

^b *Centro de Investigación en Enfermedades Tromboembólicas y Terapias Antitrombóticas, Departamento de Medicina y Cirugía, Universidad de Insubria, Varese, Italia*

^c *Unidad de Obesidad y Enfermedades Digestivas, Clínica y Fundación Medica Sur, Ciudad de México, México*

* Autor para correspondencia. Department of Internal Medicine, Divisions of Hospital and Adult Clinical Thrombosis Medicine, Texas Tech University Health Sciences Center, El Paso, Texas; EE. UU. 4800 Alberta Ave; El Paso, Texas. EE. UU. 79911. Phone (915) 215 5647.

Correo electrónico: maporres@ttuhsc.edu (M. Porres-Aguilar).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2024.08.007>

0375-0906/ © 2024 Asociación Mexicana de Gastroenterología.

Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).