

Los inhibidores del factor XI en la prevención de la embolia de origen cardiaco en la fibrilación auricular

Eva Soler-Espejo, Faustino García-Candel y Vanessa Roldán-Schilling*

Sección de Hemostasia y Trombosis, Unidad Funcional de Referencia Regional de Hemofilia y otras Coagulopatías Congénitas, Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, Murcia, España

Panorama actual de la anticoagulación

Durante muchos años, los llamados fármacos anti-vitamina K (warfarina, acenocumarol) fueron los únicos anticoagulantes orales disponibles. Si bien eran eficaces, presentaban problemas importantes, como una gran variabilidad en la respuesta de los pacientes, la necesidad de controles periódicos y un riesgo elevado de sangrado, como consecuencia de sus múltiples sitios de acción. Por ello, en los últimos años se ha buscado un anticoagulante ideal, que actúe en un solo punto, que pueda administrarse en dosis fijas y no requiera monitoreo, minimizando así el riesgo de hemorragias. Los anticoagulantes orales directos (ACOD) cumplen con estas características, aunque tanto la warfarina como los ACOD actúan en la fase final del sistema de coagulación. Los ACOD son pequeñas moléculas que inhiben directamente el sitio activo de la trombina o del factor Xa. Ofrecen una eficacia similar, mejor perfil de seguridad y la ventaja de su administración en dosis fijas sin necesidad de controles sistemáticos, por lo que las guías actuales los prefieren sobre los antagonistas de la vitamina K (AVK) en muchas indicaciones. Sin embargo, persisten desafíos clínicos, siendo el riesgo de hemorragia una de las principales preocupaciones. Además, existen limitaciones en su uso en poblaciones especiales, como los pacientes con insuficiencia renal, los portadores de catéter venoso central, los pacientes en oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y la mujeres embarazadas o en periodo de lactancia¹.

Entre las ventajas de los ACOD destacan:

- Menor riesgo de hemorragia intracraneal en comparación con los AVK.
- Menos interacciones farmacológicas.
- No requieren monitorización sistemática.

No obstante, presentan limitaciones importantes:

- Eliminación renal, lo que restringe su uso en pacientes con insuficiencia renal grave.
- Contraindicados en pacientes con válvulas cardiacas mecánicas.
- Opciones limitadas para situaciones especiales, como embarazo, ECMO o catéteres venosos centrales².

A pesar de los avances, existe la necesidad de desarrollar anticoagulantes que:

- Reduzcan aún más el riesgo de complicaciones hemorrágicas.
- Tengan poca o nula eliminación renal.
- Sean eficaces en la prevención de la trombosis asociada a dispositivos médicos.

El anticoagulante ideal debería ser capaz de prevenir la trombosis sin aumentar el riesgo de sangrado, lo que ha llevado a explorar nuevas dianas terapéuticas en fases más iniciales de la cascada de la coagulación^{3,4}.

El factor XI como nueva diana terapéutica

Se ha observado que las personas con deficiencia congénita grave de factor XI están protegidas contra la

*Correspondencia:

Vanessa Roldán-Schilling
E-mail: vroidans@um.es

Fecha de recepción: 06-07-2025

Fecha de aceptación: 06-08-2025

DOI: 10.24875/RHT.M25000060

Disponible en línea: 01-10-2025

Hemost Trombos. 2025;2(Supl 2):52-54

www.revistahemostasiaytrombosis.com

trombosis y rara vez presentan sangrados graves o espontáneos. Grandes estudios genéticos han demostrado que niveles bajos de factor XI se asocian a menor riesgo trombótico, mientras que niveles elevados aumentan dicho riesgo. En modelos animales, inhibir el factor XI reduce la ocurrencia de trombosis tanto venosa como arterial sin incrementar el sangrado, a diferencia de lo que ocurre con los ACOD, en los que el riesgo de hemorragia aumenta con la dosis⁵.

Tradicionalmente, el sistema de coagulación se describía con una vía extrínseca, una intrínseca y una común. El sistema de contacto, activador de la vía intrínseca, se consideraba relevante solo *in vitro*, ya que su deficiencia no causaba síntomas, y se utilizaba principalmente en pruebas de laboratorio como el APPT.

La hemostasia y la trombosis son procesos distintos, pero relacionados. Ambos dependen de la generación de trombina y la formación de fibrina, pero sus rutas difieren. Cuando un vaso se daña, se genera factor tisular, que activa al factor VII, el cual a su vez activa al factor X, produciendo trombina y permitiendo la conversión de fibrinógeno en fibrina para sellar el vaso. La trombina activa también al factor IX, que junto con el factor VIII perpetúan el proceso hasta sellar completamente el vaso; el factor XI contribuye a consolidar el coágulo. En la trombosis, el factor tisular generado por la ruptura de una placa o por los monocitos no basta para formar un coágulo, requiriendo la activación secundaria del factor XI, que también puede ser activado por polifosfatos de plaquetas y neutrófilos, NET o dispositivos médicos. El factor XIIa propaga la coagulación activando al factor XI, lo que genera más trombina^{6,7}.

En el proceso de hemostasia, el papel del factor XI es secundario, siendo más relevante el eje de los factores VII, X y II. Sin embargo, en la trombosis, el factor XI desempeña un papel clave en la perpetuación y el crecimiento del trombo. Por ello, los inhibidores del factor XI han surgido como una prometedora estrategia para reducir la trombosis con menor riesgo de sangrado.

El factor XI media la amplificación de la trombina durante la formación del trombo, pero su inhibición no afecta los mecanismos primarios de coagulación. Esto permite:

- Una reducción del 50% de las complicaciones trombóticas en comparación con la enoxaparina en cirugía ortopédica.

- Una disminución del 60% de las hemorragias mayores en comparación con los anticoagulantes tradicionales.
- El mantenimiento de los tiempos de sangrado normales en estudios preclínicos.

Evidencia clínica y fármacos en desarrollo

Actualmente existen tres principales familias de inhibidores del factor XI en investigación clínica, cuyas características se resumen en la [tabla 1⁸](#).

Ensayos clínicos en fibrilación auricular

Asundexián (PACIFIC-AF y OCEANIC-AF)

En el estudio PACIFIC-AF (fase II) se comparó el asundexián con el apixabán en pacientes con fibrilación auricular. Se evaluaron dos dosis de asundexián (20 y 50 mg diarios). Los resultados mostraron que el asundexián redujo significativamente los episodios de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante respecto al apixabán, sin aumentar los eventos trombóticos, pero el estudio no estaba diseñado para demostrar eficacia en la prevención de ictus⁹.

En el estudio doble ciego OCEANIC-AF (fase III) se incluyeron 14.810 pacientes con fibrilación auricular, que fueron asignados a recibir asundexián 50 mg una vez al día o apixabán estándar. El objetivo fue demostrar que el asundexián era al menos tan eficaz como el apixabán en la prevención del accidente cerebrovascular o la embolia sistémica, y superior en la reducción de las hemorragias mayores. Sin embargo, el ensayo se detuvo prematuramente porque el asundexián resultó ser inferior al apixabán en la prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica (1,3% vs. 0,4%; *hazard ratio*: 3,79), aunque hubo menos hemorragias mayores (0,2% vs. 0,7%)¹⁰.

Milvexián (LIBREXIA-AF, en curso)

En el estudio LIBREXIA-AF (fase III), el milvexián, otro inhibidor oral del factor XIa, está siendo evaluado frente al apixabán en más de 15.000 pacientes con fibrilación auricular. El objetivo es demostrar no inferioridad en la prevención del ictus y de la embolia sistémica, y superioridad en la reducción de las hemorragias. La dosis seleccionada de milvexián es mayor que la del asundexián, lo que podría traducirse en una mayor eficacia, pero los resultados aún están pendientes¹¹.

Tabla 1. Inhibidores del factor XI en investigación clínica

	Anticuerpos monoclonales	Oligonucleótidos antisentido	Moléculas pequeñas
Mecanismo de acción	Bloquea la activación del factor XI o la actividad del factor XIa	Degrada el ARNm del factor XI y reduce su síntesis	Bloquea la actividad del factor XIa
Administración	Parenteral	Parenteral	Oral
Inicio/fin de acción	Rápido/lento (mes)	Lento/lento (mes)	Rápido/rápido (horas)
Aclaramiento Renal	No	No	Sí
Metabolismo Hepático	No	No	Sí
Ejemplos	Abelacimab	Ionis-factor XI	Ansundexián, milvexián
Comentarios	Alta adherencia No terapia puente Útil en diálisis Bajo riesgo de interacciones Reversión lenta	Alta adherencia Útil en diálisis Bajo riesgo de interacciones Reversión lenta Necesita terapia puente	Vía oral No terapia puente Reversión rápida Peor adherencia Riesgo de interacciones No es útil en diálisis

Abelacimab (AZALEA-TIMI 71 y LILAC-TIMI 76)

En el estudio AZALEA-TIMI 71 (fase II) se comparó el abelacimab (anticuerpo monoclonal subcutáneo mensual) con el rivaroxabán en pacientes con fibrilación auricular. El abelacimab redujo significativamente el sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante en comparación con el rivaroxabán, sin aumentar los eventos tromboticos, pero el estudio no estaba diseñado para demostrar eficacia en la prevención del ictus¹².

El estudio LILAC-TIMI 76 (fase III, en curso) está evaluando el abelacimab en pacientes con fibrilación auricular que no pueden recibir anticoagulantes convencionales, comparando su eficacia y seguridad frente a placebo¹³.

Conclusiones

Los ensayos en fibrilación auricular con inhibidores del factor XI han demostrado un perfil de seguridad hemorrágica superior, pero la eficacia en la prevención de eventos tromboembólicos aún no iguala a la de los anticoagulantes estándar, según los datos disponibles hasta la fecha.

La terapia anticoagulante en la fibrilación auricular está en constante evolución. Los inhibidores del factor XI representan una prometedora alternativa para cubrir las necesidades no satisfechas por los ACOD, especialmente en pacientes con alto riesgo de sangrado o con contraindicaciones para los tratamientos actuales.

La investigación en curso determinará su papel definitivo en la práctica clínica y su potencial para transformar el manejo de la anticoagulación en la fibrilación auricular.

Referencias

1. Fredenburgh JC, Weitz JI. Factor XI as a target for new anticoagulants. *Hamostaseologie*. 2021;41:104-10.
2. Bejjani A, Khairani CD, Assi A, Piazza G, Sadeghipour P, Talasaz AH, et al. When direct oral anticoagulants should not be standard treatment: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83:444-65.
3. Hsu C, Hutt E, Bloomfield DM, Gailani D, Weitz JI. Factor XI inhibition to uncouple thrombosis from hemostasis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:625-31.
4. Cohen O, Santagata D, Agno W. Novel horizons in anticoagulation: the emerging role of factor XI inhibitors across different settings. *Haematologica*. 2024;109:3110-24.
5. Weitz JI, Fredenburgh JC. 2017 Scientific Sessions Sol Sherry Distinguished Lecture in Thrombosis: Factor XI as a target for new anticoagulants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38:304-10.
6. Verstraete A, Engelen MM, Van Edom C, Vanassche T, Verhamme P. Reshaping anticoagulation: factor XI inhibition in thrombosis management. *Hamostaseologie*. 2024;44:49-58.
7. Capodanno D, Alexander JH, Bahit MC, Eikelboom JW, Gibson CM, Goodman SG, et al. Factor XI inhibitors for the prevention and treatment of venous and arterial thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2025 Mar 31. doi: 10.1038/s41569-025-01144-z. Online ahead of print.
8. Koulas I, Spyropoulos AC. A review of FXIa inhibition as a novel target for anticoagulation. *Hamostaseologie*. 2023;43:28-36.
9. Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, Fox KAA, Oldgren J, Jones WS, et al.; PACIFIC-AF Investigators. Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *Lancet*. 2022;399:1383-90.
10. Piccini JP, Patel MR, Steffel J, Ferdinand K, Van Gelder IC, Russo AM, et al.; OCEANIC-AF Steering Committee and Investigators. Asundexian versus apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2025;392:23-32.
11. Jain SS, Mahaffey KW, Pieper KS, Shimizu W, Potpara T, Ruff CT, et al.; LIBREXIA AF Trial Investigators and Committees. Milvexian vs apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: the LIBREXIA atrial fibrillation trial rationale and design. *Am Heart J*. 2024;277:145-58.
12. Ruff CT, Patel SM, Giugliano RP, Morrow DA, Hug B, Kuder JF, et al.; AZALEA-TIMI 71 Investigators. Abelacimab versus rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2025;392:361-71.
13. Raffo C, Di Leo G, Capodanno D. Factor XI inhibitors and atrial fibrillation: imminent breakthrough or false start? *Eur Heart J Suppl*. 2025;27(Suppl 3):iii46-53.