



1689 - DEFICIENCIA CONGÉNITA DE FXI Y RIESGO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA EN HUMANOS

Javier Pagán Escribano¹, **Alejandro Lova Navarro**², **Gonzalo de la Morena**³, **David José Vázquez**², **Juan José Cerezo Manchado**², **Carlos Bravo Pérez**^{1,4,5,6,7}, **Javier Corral de la Calle**^{1,4,5,6,7} y **Maria Eugenia de la Morena Barrio**^{1,4,5,6,7}

¹Hospital Morales Meseguer, Murcia, España. ²Hospital Virgen del Castillo, Yecla, España. ³Clínica Nueva Seda, Murcia, España. ⁴Centro Regional de Hemodonación, Murcia, España. ⁵Universidad de Murcia, Murcia, España. ⁶IMIB-Pascual Parrilla, Murcia, España. ⁷CIBERER-ISCIII, Murcia, España.

Resumen

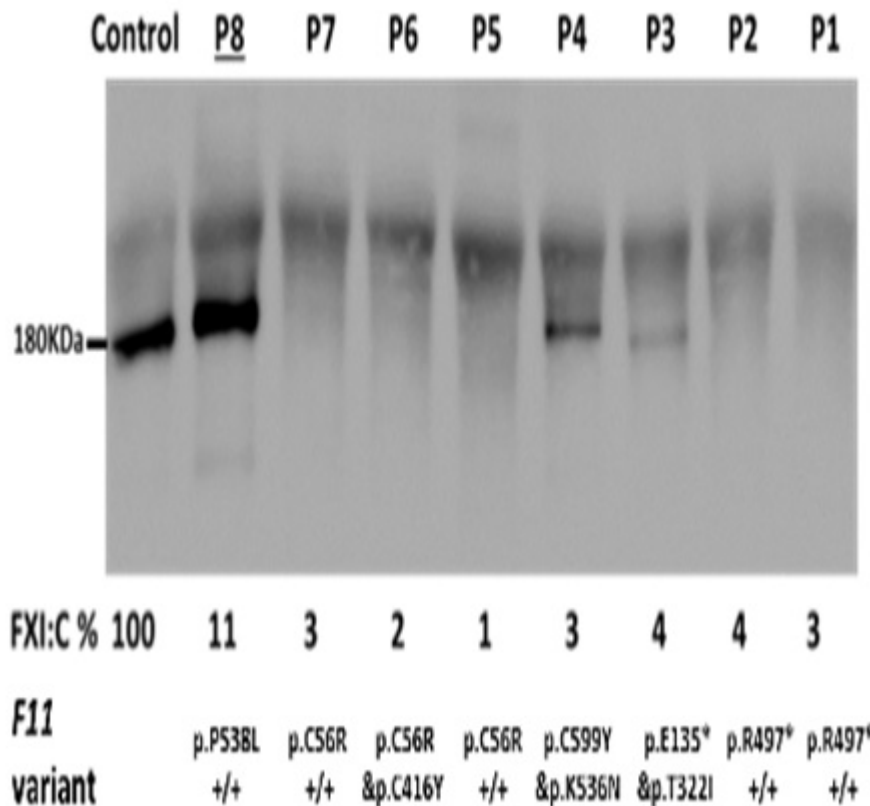
Objetivos: Estudiar la implicación de deficiencia de FXI en la insuficiencia cardíaca en sujetos con deficiencia congénita grave de FXI.

Métodos: Seleccionamos 8 pacientes de nuestra cohorte de 110 pacientes con deficiencia congénita de FXI, cuyas características se describen ampliamente en otro lugar¹. Criterios de selección: > 45 años y deficiencia grave de FXI (FXI:C < 20%). Se ecocardiografía y la determinación de NT-proBNP, CA 125 y FXI. Se registraron datos clínicos de sangrado, eventos trombóticos y/o síntomas de insuficiencia cardíaca, y tratamiento farmacológico.

Resultados: La tabla recoge los datos clínicos y analíticos. Ningún paciente recibía tratamiento relacionado con la insuficiencia cardíaca. Un 50% (4/8) presentaban al menos un factor de riesgo para insuficiencia cardíaca. La función sistólica del ventrículo derecho e izquierdo y diastólica del ventrículo izquierdo era normal en todos los casos menos en el paciente P8, con una disfunción leve (tabla). Los niveles de NT-proBNP estaban dentro del rango normal en todos los casos, excepto en P8, quien presentaba niveles elevados. Todos los pacientes tenían niveles de FXI prácticamente indetectable en plasma, menos P8, con los valores más altos de FXI:C (11%) y niveles más elevados de FXI en plasma (fig.).

Discusión: El factor XI es un zimógeno procoagulante activado por FXIIa y trombina (2). El principal interés en el FXI se debe al mayor riesgo de trombosis observado en pacientes con niveles altos de FXI (3). Por otro lado, los resultados de estudios animales y epidemiológicos respaldan que la deficiencia de FXI confieren protección antitrombótica con mínimo riesgo hemorrágico (4). El FXI se ha convertido en la molécula hemostática más revolucionaria, convirtiendo al FXI en diana terapéutica de la terapia antitrombótica (5), con resultados preclínicos favorables (6). Sin embargo, en un reciente, Cao y colaboradores concluyen que el FXI desempeña un papel protector contra la disfunción diastólica, la inflamación cardíaca y la fibrosis, en ratones con fracción de eyección conservada (7). Este estudio también trata de encontrar evidencia que respalde un papel similar en humanos, pero evaluaron los niveles de FXI en un pequeño estudio de casos y controles, sin encontrar diferencias en los niveles de FXI entre los grupos. La débil asociación encontrada junto

con la relevancia que podría tener en estos resultados en la era de la terapia anti-FXI nos animó a abordar esta cuestión con un enfoque diferente. Nuestros resultados sugieren que la deficiencia congénita grave de FXI no incrementa el riesgo de insuficiencia cardíaca en humanos; 1/8 casos presentaba una disfunción diastólica leve, siendo el paciente de mayor edad, con mayores niveles de FXI y factores de riesgo adicionales.



Patient	Age (years)	Sex	FXI:C (%)	BMI	HT	DM	DL	S	NT-proBNP (pg/ml)	CA 125 (U/ml)	NYHA	LV EDVI (ml/m ²)	LV mass (g/m ²)	LV EF (%)	LV LGS (%)	E (cm/s)	E/A	Septal e' (cm/s)	Lateral e' (cm/s)	Average E/e' (cm/s)	LA VI (mL/m ²)	LA strain (%)	TR velocity (m/s)	TAPSE (mm)	RV FAC (%)	RV S' (cm/s)	RV LGS (%)
P1	46	M	3	31	Y	N	N	Y	12	3.9	I	50.2	93	53.6	-17.6	55.7	0.59	7.6	9.1	6.7	22.8	34.6	ND	26.4	53.6	14.7	16.5
P2	45	F	4	31	N	N	N	Y	62	10.4	I	51.7	64	66.2	-20.6	76.7	1.40	8.7	11.9	7.6	26.3	30.1	1.97	17.0	57.3	11.9	24.9
P3	51	F	4	21	N	N	N	N	109	8.8	I	55.4	50	65.3	-23.6	88.5	1.25	10.8	13.4	7.4	19.4	41.0	2.50	28.0	54.0	14.2	34.2
P4	54	F	3	20	N	N	N	Y	52	5.6	I	51.1	52	75.7	-23.8	66.5	1.39	9.1	12.5	6.3	19.4	30.0	ND	30.6	55.3	13.9	31.0
P5	58	M	1	31	N	Y	Y	Y	30	11.0	I	50.8	68	72.6	-22.2	96.0	1.08	11.1	12.4	8.2	29.7	28.4	1.49	21.2	50.4	14.1	25.7
P6	77	F	2	22	N	N	Y	N	128	6.8	II	41.1	77	69.3	-24.3	86.3	0.93	8.7	9.5	9.5	26.1	57.0	2.22	22.0	44.4	12.2	31.6
P7	52	F	3	21	N	N	N	Ex	23	18.0	I	61.5	66	65.5	-21.4	94.7	1.29	7.7	17.1	8.9	33.3	42.0	1.92	19.0	54.1	23.7	28.3
P8	81	M	11	25	Y	Y	N	N	582	7.0	II	53.8	133	50.9	-13.2	60.6	0.63	3.1	5.9	14.9	37.2	20.9	2.74	15.0	43.7	9.5	16.4

BMI: Body mass index; HT: hypertension; DM: Diabetes Mellitus; DL: dyslipidemia; S: Smoking Y: yes; N: Not; Ex: Exsmoker; LV EDVI: LV diastolic volume index; LV mass: LV mass index; LV EF: LV ejection fraction; LV LGS: LV longitudinal global strain; E: E mitral inflow; E/A: E/A ratio; Average E/e': E/e' ratio; LA VI: LA volume index; LA strain: LA longitudinal strain (reservoir stage); TR velocity: Tricuspid regurgitation velocity; TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion; RV FAC: RV fractional area change; RV S': Tissue Doppler annular S velocity; RV LGS: RV longitudinal global strain; LV: left ventricle; RV: right ventricle

Conclusiones: Nuestros resultados y la ausencia de datos de insuficiencia cardíaca en pacientes con deficiencia congénita de FXI argumentan en contra de un mayor riesgo de disfunción diastólica en individuos con FXI reducido. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales con muestras mayores para confirmar estos resultados. No obstante, estos hallazgos alivian las preocupaciones sobre posibles efectos adversos inesperados de los tratamientos anti-FXI y respaldan la seguridad de estos prometedores fármacos antitrombóticos.

Bibliografía

1. Esteban J, de la Morena-Barrio ME, Salloum-Asfar S, *et al.* High incidence of FXI deficiency in a Spanish town caused by 11 different mutations and the first duplication of F11: Results from

- the Yecla study. *Haemophilia*. 2017 Nov;23(6):e488-96.
2. Matafonov A, Sarilla S, Sun M, *et al*. Activation of factor XI by products of prothrombin activation. *Blood*. 2011 Jul 14;118(2):437-45.
 3. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, *et al*. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2000 Mar 9;342(10):696-701.
 4. Gailani D. Making anticoagulation safer. *Lancet (London, England)*. 2022 Apr 9;399(10333):1360-1.
 5. Cave BE, Shah SP. Turning Up to Eleven: Factor XI Inhibitors as Novel Agents to Maximize Safety and Maintain Efficacy in Thromboembolic Disease. *Curr Probl Cardiol*. 2021 Mar;46(3):100696.
 6. Srivastava P, Gailani D. The rebirth of the contact pathway: a new therapeutic target. *Curr Opin Hematol*. 2020;27(5):311-9.
 7. Cao Y, Wang Y, Zhou Z, *et al*. Liver-heart cross-talk mediated by coagulation factor XI protects against heart failure. *Science*. 2022 Sep 23;377(6613):1399-406.