

Asundexian, inhibidor del factor xi ¿El futuro de la anticoagulación?

Núria Claros Barrachina¹. María Mas Esteve¹

¹Hematología. Hospital General Universitario Castellón

Revista Original: Pharmacological profile of asundexian, a novel, orally bioavailable inhibitor of factor X_{II}. Stefan Heitmeier, Mayken Visser, Adrian Tersteegen, Julia Dietze-Torres, Julia Glunz, Christoph Gerdes, Volker Laux, Jan Stampfuss, Susanne Roehrig. <https://doi.org/10.1111/jth.15700>. [Acceda al artículo Original](#)

ABSTRACT

Este artículo evalúa la farmacología de asundexian, un inhibidor del factor XI, probado por el momento in vitro y en modelos animales, que produce una buena eficacia antitrombótica sin aumentar el riesgo hemorrágico.

This article evaluates the pharmacology of asundexian, a factor XI inhibitor tested in vitro and in animal models that produces good antithrombotic efficacy without increasing bleeding risk.

Especialidades:

- Hematología
- Cardiología
- Neurología
- Medicina General

ARTÍCULO

En este estudio preclínico se evalúa la acción de asundexian, un inhibidor selectivo del factor XI (FXI). El estudio se realiza en conejos previamente anestesiados a los que se les practican una serie de pruebas para ver el efecto anticoagulante del fármaco, así como su riesgo de sangrado. Además, comparan este tratamiento con anticoagulantes directos conocidos.

En la primera prueba producen en el animal un trombo mediante la inyección de FeCl. Posteriormente administran asundexian intravenoso (iv) a dosis profilácticas, observándose una reducción del tamaño del trombo generado en comparación con el control, sin aumentar el tiempo de sangrado. Esto lo comparan con la administración iv de rivaroxabán, que tuvo un efecto similar sobre el tamaño del trombo, pero prolongó el tiempo de sangrado (el sangrado se midió tras un corte en la oreja y la encía del conejo para simular en el segundo caso el sangrado de las mucosas, más sensible a concentraciones reducidas de FXI en humanos).

Palabras claves:

- Anticoagulación
- Asundexian

Keywords:

- Anticoagulation
- Asundexian

En una segunda prueba quisieron evaluar el efecto concomitante de la anticoagulación y la doble antiagregación. La co-administración de asundexian iv con aspirina y ticagrelor produjo una reducción del tamaño del trombo sin aumentar el tiempo de sangrado más allá del observado tras administración de aspirina y ticagrelor solos. En cambio, la co-administración de apixabán iv con aspirina y ticagrelor redujo el tamaño del trombo, pero también aumentó significativamente el tiempo de sangrado en comparación con la antiagregación sola.

Como tercera prueba se realizó una escisión hepática para simular posibles hemorragias traumáticas. Se comparó con dabigatrán y no se vio ningún efecto significativo sobre el tiempo de sangrado con asundexian a ninguna de las dosis probadas. En cambio, con dabigatrán a dosis bajas aumentó el tiempo de sangrado 5 veces en comparación con el valor de los controles y, con una dosis mayor, el sangrado continuó más allá del máximo período de observación de 30 minutos.

Finalmente, asundexian se probó en el modelo de derivación A-V y minimizó el crecimiento adicional de coágulos, por lo que podría tener potencial en entornos intervencionistas.

En resumen, estos hallazgos preclínicos muestran que asundexian podría tener potencial como agente antitrombótico sin prolongar el tiempo de sangrado, pese a la adición de antiagregación, lo que resulta prometedor en la prevención de eventos tromboticos arteriales graves. Se justifican más investigaciones para establecer la relevancia clínica de estos estudios preclínicos.

COMENTARIO

El artículo que nos ocupa es un estudio preclínico, y por tanto pendiente aún de investigaciones y estudios de fase 2 que valoren la eficacia y seguridad en pacientes (estos últimos actualmente en curso), pero podríamos estar ante un fármaco que nos solucione el temor a la anticoagulación y su relación con el sangrado.

Los anticoagulantes de acción directa (ACOD) han demostrado sus ventajas en prevención y tratamiento de los eventos tromboembólicos venosos (ETEV). Sin embargo, la seguridad continúa siendo una preocupación, puesto que, aunque hay una disminución significativa del sangrado intracraneal, continuamos teniendo pacientes con problemas hemorrágicos, principalmente a nivel digestivo. Esto nos lleva en muchos casos a la infra-dosificación, perdiendo de ese modo la eficacia del fármaco.

Por otro lado, son frecuentes los pacientes que, por presentar patología cardiológica, precisan anticoagulación y antiagregación y en muchos casos doble antiagregación (DAPT), enfrentándonos de nuevo al riesgo de sangrado vs el riesgo de isquemia recurrente.

En un metaanálisis que incluyó a más de 30000 pacientes con síndrome coronario agudo (SAC) en tratamiento con ACOD, la adición de doble antiagregación produjo un mayor riesgo de sangrado clínicamente significativo, mientras que sólo logró una modesta reducción en eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE). En este metaanálisis vemos que la solución al sangrado con la DAPT no son los ACOD actuales, puesto que el sangrado sigue siendo el principal problema al pautarlos conjuntamente.

El FXI ha llamado la atención como posible objetivo farmacológico en base a observaciones en pacientes con deficiencia hereditaria de FXI, puesto que este déficit se asocia con menor sangrado espontáneo y parece conferir protección contra la trombosis venosa profunda (TVP) y el accidente cerebrovascular isquémico.

Son varios los fármacos que se están estudiando, alguna vía oral y otros iv. Así, por ejemplo, Milvexian (inhibidor oral del FXI) o abelacimab y osocimab (anticuerpos monoclonales que bloquean o neutralizan al factor XI) han demostrado buena eficacia al compararse con enoxaparina profiláctica en prevención de ETEV en pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla, pero sin diferencias en sangrado. Por desgracia estos estudios no incluyen pacientes de alto riesgo hemorrágico, ni con DAPT. Comparan su seguridad con la heparina a dosis profiláctica, que es el tratamiento con menor riesgo hemorrágico, por lo que sus datos no son de verdadera utilidad, puesto que en ese escenario los ACOD también ofrecen muy buena eficacia y seguridad. Sería más interesante realizar estudios comparándolos con fármacos a dosis anticoagulantes.

Como conclusión, parece que los inhibidores del FXI, y en especial asundexian, podrían ser una buena alternativa de tratamiento anticoagulante en pacientes con elevado riesgo hemorrágico o que precisen doble antiagregación, aunque de momento es solo una hipótesis. Estas observaciones respaldan una mayor investigación de asundexian en ensayos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

Vol 121, Nº 3, Págs 301-307. 2018. Safi U Khan, Adeel Arshad et al. Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of the Oral Anticoagulant Agents (Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran) in Patients With Acute Coronary Syndrome. Am J Cardiol. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.10.035>

Vol 105, Nº 2, Págs 269-273. 2011. Ophira Salomon, David M Steinberg et al. Patients with severe factor XI deficiency have a reduced incidence of deep-vein thrombosis. Thromb Haemost. Doi: <https://doi.org/10.1160/TH10-05-0307>

Vol 20, Nº 2. Págs 399-408. 2022. Wong PC, Crain EJ et al. Milvexian, an orally bioavailable, small-molecule, reversible, direct inhibitor of factor XIa: In vitro studies and in vivo evaluation in experimental thrombosis in rabbits. *Thromb Haemost.* Doi: <https://doi.org/10.1111/jth.15588>

Vol 385, Nº 7, Págs 609-617. 2021. Peter Verhamme, B Alexander Yi. Abrelximab for Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105872>

AUTOEVALUACIÓN

1. En el estudio preclínico del fármaco asundexian se vio que:
 - a) Aumentó la producción de trombos.
 - b) Aumentó significativamente el tiempo de sangrado con la doble antiagregación en comparación con la antiagregación sola.
 - c) No ofrece ventajas respecto a los anticoagulantes de acción directa.
 - d) Todas son falsas.

2. En cuanto a los inhibidores del factor XI:
 - a) Son fármacos ampliamente estudiados.
 - b) Se utilizan habitualmente en la práctica clínica habitual.
 - c) Parecen ofrecer ventajas en la disminución del riesgo de sangrado.
 - d) Son siempre de administración intravenosa.