

Inhibición del Factor X1a con asundexian tras ictus isquémico no- cardioembólico (PACIFIC-Stroke), estudio fase 2



JOURNAL

VOL 4 - N° 61



JULIO 2023

CONTENIDO

ABSTRACT

Introducción del tema a tratar en inglés y español

AUTOEVALUACIÓN

Cortas preguntas que determinan la asimilación del contenido

ARTÍCULO

Texto resumen del artículo original e interpretación realizada por el autor del equipo editorial MPG Journal sobre el artículo original

REFERENCIAS

Bibliografías consultadas para la confección de este artículo

EDITORIAL

AUTORES

Núria Claros Barrachina
Hospital General Universitario de Castellón

DOI

<https://doi.org/10.5281/zenodo.8178598>

REVISTA ORIGINAL

Factor XIa inhibition with asundexian after acute non-cardioembolic ischaemic stroke (PACIFIC-Stroke): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase

2b trial. Shoamanesh A, Mundl H, Smith EE, Masjuan J, Milanov I et al. Lancet. 2022 Sep 24;400(10357):997-1007.

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01588-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01588-4).

ESPECIALIDADES

Neurología
Hematología
Medicina General

PALABRAS CLAVE

Asundexian
Ictus

KEY WORDS

Asundexian
Stroke

JOURNAL

VOL 4 - Nº 61



JULIO 2023

ABSTRACT

Asundexian, un inhibidor del factor XIa, podría prevenir la trombosis sin aumentar el sangrado. El objetivo de este estudio es determinar la eficacia, definida por el hallazgo de nuevos ictus silentes detectados por resonancia magnética nuclear (RMN) o bien sintomáticos, y la seguridad, concretada como sangrado menor clínicamente relevante o sangrado mayor.

Asundexian, a factor XIa inhibitor, could prevent thrombosis without increasing bleeding. The objective of this study is to determine the efficacy, defined by incident MRI-detected covert brain infarcts or recurrent symptomatic ischaemic stroke. The safety outcome was major or clinically relevant non-major bleeding.

JOURNAL

VOL 4 - N° 61



JULIO 2023

ARTÍCULO

Este estudio tiene como objetivo evaluar la seguridad y la eficacia de asundexian en la prevención del infarto cerebral no cardioembólico. Participaron 1808 pacientes que se asignaron aleatoriamente (1:1:1:1) para recibir asundexian 10 mg, 20 mg o 50 mg o placebo, además de la terapia antiplaquetaria.

No se encontraron diferencias en términos de eficacia, es decir, en la aparición de ictus isquémico no cardioembólico recurrente o ictus silentes determinados mediante RMN entre placebo y las diferentes dosis de asundexian. En un análisis post-hoc, el tratamiento con asundexian 50 mg/día sí redujo el ictus sintomático recurrente así como el accidente isquémico transitorio (AIT), principalmente en pacientes con arteriosclerosis. En cambio, no hubo diferencias en los ictus silentes.

En cuanto a resultados en seguridad, no se encontraron diferencias significativas entre el placebo y asundexian a diferentes dosis. Los hallazgos apoyan la seguridad de este fármaco, puesto que un 43% de los pacientes asociaba al anticoagulante la doble terapia antiagregante (DA) sin observarse un aumento de los sangrados mayores o menores clínicamente significativos.

Asundexian no mostró diferencias en eficacia al compararlo con placebo salvo en pacientes con arteriosclerosis, pero sí es prometedor cuanto a seguridad, no aumentando el riesgo hemorrágico ni en la DA. Estos resultados requieren confirmación en un ensayo fase 3.

Los accidentes cerebrovasculares (ACV) isquémicos no cardioembólicos representan el 75% de todos los ACV isquémicos, con una tasa de recurrencia > 6% y con una frecuencia no desdeñable de ictus silentes durante el primer año asociados a deterioro cognitivo y funcional. La DA^{1,2}, recomendada por las guías, ha mejorado las recidivas.

Los anticoagulantes se asocian con una reducción de la recurrencia, pero también con un aumento de la transformación hemorrágica. Así, un estudio aleatorizado que compara dabigatran vs aspirina de 305 pacientes, observó un riesgo de transformación hemorrágica asintomática del 7,8% y del 3,5% respectivamente, con una tasa de recidivas del 6,3% para dabigatran y del 9,8% para aspirina. No hubo sangrados sintomáticos³. Un meta-análisis que revisaba datos de pacientes con ACV isquémico con heparina, heparinoide o heparina de bajo peso molecular no encontró beneficios en el uso de dicho anticoagulante.⁴ No hay datos sobre otros anticoagulantes en este escenario.

La inhibición del factor XI (FXI) ha surgido como una opción prometedora de anticoagulación. Su interés radica en que los pacientes con déficit hereditario de dicho factor tienen menor riesgo de trombosis pero también bajo riesgo de sangrados⁵. Existe otro estudio en ACV, el AXIOMATIC-SPP, que randomizó a 2366 pacientes con ictus isquémico no lacunar a recibir diferentes dosis de milvexian (otro inhibidor del FXI en estudio) acompañado de DA.

ARTÍCULO

Los resultados son muy similares a los del artículo. Está en marcha un ensayo fase 3 para evaluar diferentes escenarios. ⁶

Existen ensayos fase 2 que evalúan los inhibidores de FXI en prevención de trombosis en artroplastia total de rodilla (FXI-ASO-TKA, FOXTROT, ANT-005, AXIOMATIC-TKR), en fibrilación auricular (PACIFIC-AF o AZALEA-TIMI) y en infarto de miocardio (PACIFIC-IM), todos con bajo riesgo de sangrado. ⁷¹⁸

Para finalizar, se necesitan más estudios para evaluar la eficacia y sobretodo la seguridad de los inhibidores del FXI. Afortunadamente, en la actualidad hay ensayos clínicos de fase 3 que esperamos que puedan proporcionarnos nuevos datos sobre estos fármacos, especialmente en circunstancias complicadas como los ACV, el cáncer o los pacientes en hemodiálisis.

AUTOEVALUACIÓN

- 1 De acuerdo con el artículo, cuál le parece FALSA en cuanto a la acción del asundexian:**
- a** Parece un fármaco con bajo riesgo hemorrágico.
 - b** Mejora significativamente la recurrencia de ictus en comparación con la doble antiagregación.
 - c** No muestra aumento de sangrado pese a asociarlo con doble antiagregación.
 - d** En pacientes con arteriosclerosis parece mejorar el riesgo de ictus recurrente y AIT.
- 2 Respecto al riesgo de complicación hemorrágica tras el ACV isquémico no cardioembólico:**
- a** La mayoría de los estudios con heparina y anticoagulantes directos se muestran eficaces, con bajas tasas de sangrado, siendo recomendable su uso en estos pacientes.
 - b** La doble antiagregación no está recomendada en los pacientes con ACV isquémico por el elevado riesgo hemorrágico.
 - c** Asundexian ha demostrado una disminución de complicaciones hemorrágicas respecto al placebo, según datos del artículo.
 - d** Todas son falsas

REFERENCIAS

1. Vol. 379,3; págs 215-225. 2018. Johnston, S Claiborne et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. The New England journal of medicine.
DOI: 10.1056/NEJMoa1800410
2. Vol. 76,12; págs 1466-1473. 2019. Pan, Yuesong et al. Outcomes Associated With Clopidogrel-Aspirin Use in Minor Stroke or Transient Ischemic Attack: A Pooled Analysis of Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) and Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) Trials. JAMA neurology.
DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6704730/>
3. Vol. 51,4; págs 1190-1198. 2020. Butcher, Ken S et al. Dabigatran Treatment of Acute Noncardioembolic Ischemic Stroke. Stroke.
DOI: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.119.027569>
4. Vol. 12,6; págs 539-45. 2013. Whiteley, William N et al. Targeted use of heparin, heparinoids, or low-molecular-weight heparin to improve outcome after acute ischaemic stroke: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. The Lancet. Neurology.
DOI: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(13\)70079-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(13)70079-6/fulltext)
5. Vol. 78,6; págs 625-631. 2021. Hsu, Charles et al. Factor XI Inhibition to Uncouple Thrombosis From Hemostasis: JACC Review Topic of the Week. Journal of the American College of Cardiology.
DOI: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109721053213?via%3Dihub>
6. Vol. 31,10. 2022. Sharma, Mukul et al. Rationale and design of the AXIOMATIC-SSP phase II trial: Antithrombotic treatment with factor XIa inhibition to Optimize Management of Acute Thromboembolic events for Secondary Stroke Prevention. Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association.
DOI: [https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(22\)00436-0/fulltext](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(22)00436-0/fulltext)
7. Vol. 11,21; págs 6314. 26 Oct. 2022. Campello, Elena et al. Clinical Pharmacology of Factor XI Inhibitors: New Therapeutic Approaches for Prevention of Venous and Arterial Thrombotic Disorders. Journal of clinical medicine.
DOI: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/21/6314>
8. Vol. 81,8; págs 771-779. 2023. Harrington, Josephine et al. Clinical Evaluation of Factor XIa Inhibitor Drugs: JACC Review Topic of the Week. Journal of the American College of Cardiology.
DOI: 10.1016/j.jacc.2022.11.057