



CONGRESO EUROPEO DE CARDIOLOGIA

Estudio PACIFIC Stroke

Asundexián en pacientes con stroke isquémico (Fase II)

El desarrollo de nuevas drogas anticoagulantes ha generado cambios en el manejo terapéutico a nivel mundial. Los anticoagulantes orales directos (ACOD) han logrado el grado IA de recomendación para la prevención de accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular en las últimas normativas internacionales [1].

Los modelos animales in vivo y los pacientes con deficiencia del factor XI (Hemofilia tipo C) generaron atracción y fueron sustrato para considerar a la inhibición de esta molécula como diana del tratamiento anticoagulante [2]. El rol de esta glicoproteína en modelos in vitro parecería estar ligado a la vía intrínseca de la cascada de coagulación y a pesar que su función no está del todo esclarecida, parecería amplificar la formación de trombina y el trombo, así como también inhibir la fibrinólisis dando estabilidad y crecimiento al trombo en desarrollo, sin ser fundamental en la formación inicial del mismo [3].

Las personas con déficit del factor XI no suelen presentar sangrado espontáneo, pudiendo estar vinculado a estos hallazgos fisiopatológicos. Como ejemplo, en un estudio retrospectivo israelí de 10.193 pacientes de los cuales el 12% tenían una reducción de la actividad del factor XI del 50%, existió una reducción del riesgo de tromboembolismo venoso y eventos cardiovasculares (compuesto de ACV, AIT e infarto de miocardio) [4].

Asimismo, en los pacientes con ACV isquémico y FA, el riesgo de recurrencia dentro de los primeros 90 días es alto y el inicio tardío de terapia anticoagulante se asocia a un aumento de la recurrencia, sin diferencias en la tasa de sangrado mayor [5, 6]. Estos hallazgos motivaron el desarrollo de estudios que evalúan el tiempo óptimo de inicio de anticoagulación que se encuentran en curso como el ELAN (NCT03148457) y el OPTIMAS (EudraCT, 2018-003859-3).

En contraste, la anticoagulación en pacientes con ACV de origen no cardioembólico no está recomendada en las guías de práctica clínica actuales [7], a pesar que en los pacientes con ACV considerado criptogénico se pueden detectar FA subclínicas hasta en un 30% de los casos si se realizara monitoreo prolongado [8]. En un subanálisis del estudio COMPASS, Sharma y col. encontraron una reducción significativa del ACV en el grupo tratado con rivaroxabán más aspirina, generando una incógnita acerca de la utilidad de esta terapia como prevención primaria y/o secundaria de los eventos cerebrovasculares [9].

El Asundexián es un nuevo anticoagulante que utiliza como diana terapéutica la inhibición del factor XIa, desarrollado por Bayer®. Esta droga en desarrollo posee una vida media de 21 hs y 15% de eliminación renal. Durante el congreso ACC 22 se presentó el ensayo clínico PACIFIC-AF, estudio en fase 2 del Asundexián en comparación al Apixabán, donde no se hallaron diferencias significativas en las tasas de sangrado en pacientes con FA [10].

Esta edición del congreso ESC 22 nos trae dos estudios en fase 2 del Asundexián, siendo el objetivo de esta revisión el PACIFIC-STROKE de Shoamanesh y col; el cual fue un estudio en fase 2 que evaluó el uso de esta droga en pacientes con ACV isquémico de origen no-cardioembólico en adición al tratamiento antiagregante.

El diseño fue internacional, doble ciego, controlado con placebo, donde se aleatorizó a 1808 pacientes a 4 ramas de tratamiento: Asundexián 10 mg, 20 mg, 50 mg o placebo, en conjunto con simple o doble antiagregación. Presentó como criterio de valoración principal de eficacia el combinado de ACV isquémico o infartos cerebrales “encubiertos” [infartos isquémicos pequeños detectados por resonancia magnética cerebral (RM)] para cada una de los grupos; mientras que el criterio de valoración primario de seguridad fue el compuesto de sangrado mayor y sangrado clínicamente relevante.

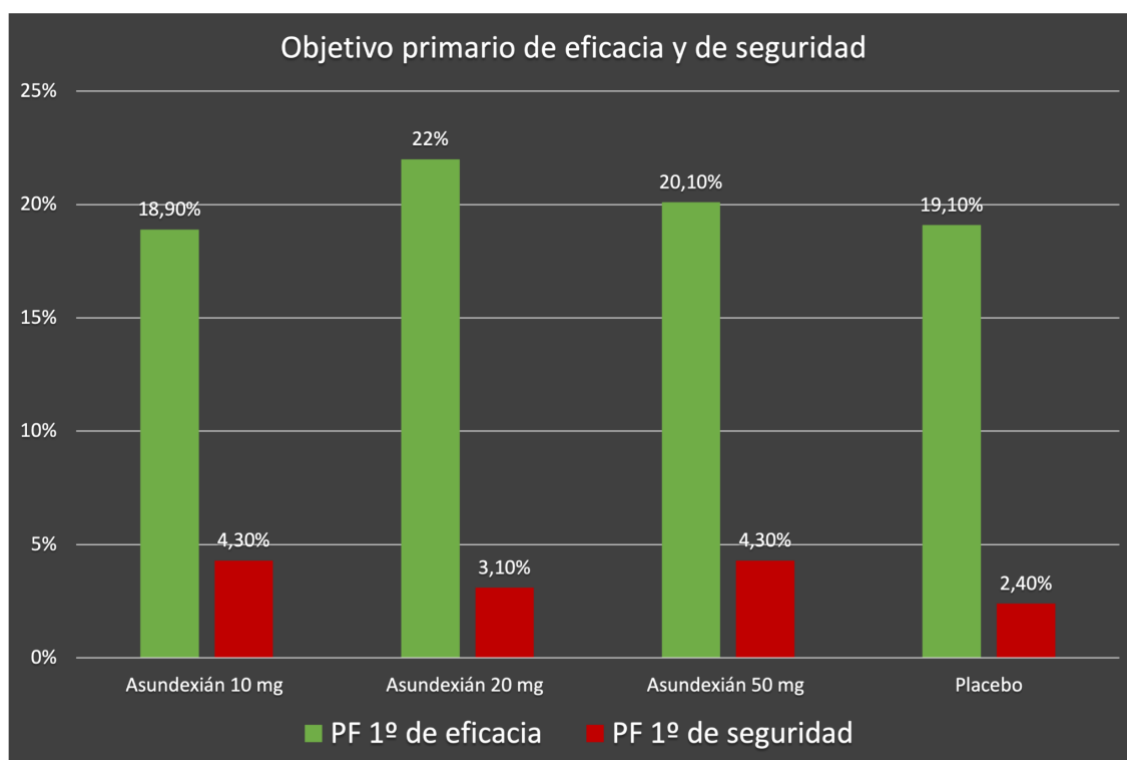
Se incluyeron pacientes mayores de 45 años, con ACV no cardioembólico, sin evidencia ni antecedente de FA, iniciando la rama de tratamiento dentro de las 48 hs del evento índice, y se utilizó una RM previa o dentro de las 72 hs del inicio del tratamiento, y otra a los 6 meses del evento.

De los 1808 pacientes, 11% no completaron el tratamiento siendo los motivos el diagnóstico de FA (5%), retiro de consentimiento (3%), pérdida del seguimiento (1%) y muerte (2%), mientras que 369 pacientes (20%) no realizaron la imagen cerebral a los 6 meses de seguimiento. Durante la presentación del trabajo, el autor principal refiere que el análisis en este último grupo fue “imputado por un algoritmo estandarizado”.

Se trató de una población con una edad media de 67 años, 16% con antecedente de AIT o ACV y con una media de puntaje de NIHSS de 3, mientras que 12% de los pacientes recibieron tratamiento trombolítico.

No se hallaron diferencias en el criterio de valoración principal a 6 meses en comparación con placebo en ninguno de los 4 esquemas terapéuticos, Emax2 T statistic: -0.68, $p=0.80$ (ver tabla 1). Los autores destacan que el 75% de los eventos se trataron de infartos encubiertos, mientras que al analizar el ACV isquémico existió una reducción del mismo con la máxima dosis de Asundexián sin alcanzar la significación estadística. Por otro lado, en un análisis exploratorio, la población tratada con 20 y 50 mg presentó una reducción del AIT y del compuesto AIT + ACV recurrente, particularmente en la población con evidencia de aterosclerosis (ver tabla 2).

Tabla 1. Puntos finales de eficacia y seguridad



En lo que respecta a los objetivos de seguridad, ninguno de los grupos de tratamiento presentó aumento significativo del compuesto primario ni de todos los sangrados respecto al grupo placebo (HR 1.57 IC 90% 0.91-2.71), siendo de especial

relevancia este resultado en una población con riesgo aumentado de sangrado intracraneano (ver tabla 1).

Tabla 2. Eventos cerebrovasculares

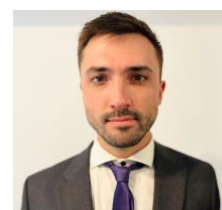
Objetivo exploratorio	Asundexián 10 mg (N=455)	10 mg vs placebo	Asundexián 20 mg (N=450)	20 mg vs placebo	Asundexián 50 mg (N=447)	50 mg vs placebo	Placebo (N=456)
	Cant. de pacientes (%)	HR (IC 90%)	Cant. de pacientes (%)	HR (IC 90%)	Cant. de pacientes (%)	HR (IC 90%)	Cant. de pacientes (%)
AIT	10 (2.2%)	0.91 (0.44-1.87)	2 (0.4%)	0.18 (0.05-0.64)	2 (0.4%)	0.18 (0.05-0.65)	11 (2.4%)
AIT o ACV RECURRENTE	35 (7.7%)	0.92 (0.63-1.35)	28 (6.2%)	0.74 (0.49-1.12)	24 (5.4%)	0.64 (0.41-0.98)	38 (8.3%)

Comentarios:

Los ensayos clínicos en fase 2 tienen como fin determinar la seguridad de una intervención, así como hallar la dosis a ser evaluada en estudios en fase 3. En dicho sentido, se considera un estudio positivo, el uso de este nuevo anticoagulante, incluso en dosis altas y en combinación con antiplaquetarios convencionales para el ACV no cardioembólico, no incrementó los sangrados en forma significativa.

Los avances de la medicina en conjunto con el crecimiento exponencial del desarrollo tecnológico nos permiten vivir en primera persona el progreso y cambios paradigmáticos en la práctica médica, siendo muchos de estos vinculables a nuevos tratamientos. En esta ocasión, un fármaco que podría tener un mayor perfil de seguridad viene acompañado de la hipótesis de un posible beneficio en un grupo de pacientes que actualmente no presenta indicación de anticoagulación. La comunidad médica está a la espera de los estudios en Fase 3 para poder dar respuesta a estas incógnitas.

Autor:



Dr. Augusto Meretta

Residente de cardiología de 4to Año de la Clínica Bazterrica, Buenos Aires, Argentina

Bibliografía

1- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, y col. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):507. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):546-547. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct 21;42(40):4194. PMID: 32860505.

2- Bolton-Maggs PH. Factor XI deficiency--resolving the enigma? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;97-105. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.97. PMID: 20008187.

3- Mohammed BM, Matafonov A, Ivanov I, Sun MF, Cheng Q, Dickeson SK y col. An update on factor XI structure and function. *Thromb Res*. 2018 Jan;161:94-105. doi: 10.1016/j.thromres.2017.10.008. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29223926; PMCID: PMC5776729.

4- Preis M, Hirsch J, Kotler A, Zoabi A, Stein N, Rennert G y col. Factor XI deficiency is associated with lower risk for cardiovascular and venous thromboembolism events. *Blood*. 2017 Mar 2;129(9):1210-1215. doi: 10.1182/blood-2016-09-742262. Epub 2016 Dec 30. PMID: 28039189.

5 - Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris A, Hert L, Peters N, Lyrer P y col. Early start of DOAC after ischemic stroke: Risk of intracranial hemorrhage and recurrent events. *Neurology*. 2016 Nov 1;87(18):1856-1862. doi: 10.1212/WNL.0000000000003283. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27694266.

6- Kimura S, Toyoda K, Yoshimura S, Minematsu K, Yasaka M, Paciaroni M y col.. Practical "1-2-3-4-Day" Rule for Starting Direct Oral Anticoagulants After Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation: Combined Hospital-Based Cohort Study. *Stroke*. 2022 May;53(5):1540-1549. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.036695. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35105180; PMCID: PMC9022681.

7- Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D y col. . 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021 Jul;52(7):e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375. Epub 2021 May 24. Erratum in: *Stroke*. 2021 Jul;52(7):e483-e484. PMID: 34024117.

8- Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA y col. CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014 Jun 26;370(26):2478-86. doi: 10.1056/NEJMoa1313600. PMID: 24963567.

9- Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, Bosch J, Shestakovska O, Ng KKH y col. Eikelboom JW. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation*. 2019 Feb 26;139(9):1134-1145. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864. PMID: 30667279.

10- Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, Fox KAA, Oldgren J, Jones WS, Gorog DA, Durdil V, Viethen T, Neumann C, Mundl H, Patel MR; 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 Apr 9;399(10333):1383-1390. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00456-1. Epub 2022 Apr 3. PMID: 35385695.