

# Inhibidores orales del factor XI y del factor XII: eficacia terapéutica y el riesgo hemorrágico, el futuro de los anticoagulantes orales directos(ACODs)

José Antonio Parejo Adrián  0009-0003-7633-4357

Recibido: 18 de Agosto 2025

Aceptado: 22 de Diciembre 2025

## RESUMEN

La terapia anticoagulante busca superar las limitaciones de los agentes actuales (ACOD), cuyo principal problema es el riesgo de hemorragia. La nueva estrategia se centra en inhibidores orales dirigidos a los Factores XI (FXI) y XII (FXII) de la vía intrínseca. La hipótesis central, basada en que la deficiencia congénita de ambos factores es asintomática en humanos, es disociar la trombosis de la hemostasia, logrando una eficacia antitrombótica con un riesgo de sangrado significativamente reducido. Los inhibidores del Factor XI (FXIa) son los más avanzados. Agentes como Asundexian y Milvexian han demostrado una seguridad superior y menor hemorragia que los ACOD en Fase 2. Sin embargo, el ensayo pivotal de Fase 3 OCEANIC-AF de Asundexian se interrumpió por eficacia inferior a Apixabán en la prevención del ictus en fibrilación auricular. Esto plantea dudas sobre si la inhibición de la amplificación por FXIa es suficiente para la trombosis cardioembólica. El Milvexian, que mostró resultados prometedores post-hoc en ictus, continúa en el programa de Fase 3 LIBREXIA para ictus, FA y SCA. Los inhibidores del Factor XII (FXIIa) prometen un perfil de seguridad aún más favorable, pero su desarrollo clínico para la trombosis mayor está en etapas tempranas (preclínico/Fase 1). Su aplicación actual se centra más en trastornos específicos como el angioedema

hereditario y la trombosis asociada a dispositivos. La confirmación de la eficacia de los inhibidores de FXIa en los ensayos de Fase 3 en curso es crucial para determinar el futuro de esta prometedora clase de anticoagulantes.

**Palabras clave:** trombosis; hemostasia; anticoagulantes orales; FXI; FXII.

## ABSTRACT

### Oral anticoagulants Anti Factor XI and XII

Anticoagulant therapy seeks to overcome the limitations of current agents (DOACs), whose main problem is the risk of bleeding. The new strategy focuses on oral inhibitors targeting Factors XI (FXI) and XII (FXII) of the intrinsic pathway. The central hypothesis, based on the fact that congenital deficiency of both factors is asymptomatic in humans, is to dissociate thrombosis from hemostasis, achieving antithrombotic efficacy with a significantly reduced risk of bleeding. Factor XI inhibitors (FXIa) are the most advanced. Agents such as Asundexian and Milvexian have demonstrated superior safety and less bleeding than Phase 2 DOACs. However, the pivotal Phase 3 OCEANIC-AF trial of Asundexian was discontinued due to inferior efficacy to Apixaban in preventing stroke in atrial fibrillation. This raises questions about whether inhibition of amplification by FXIa is sufficient for cardioembolic thrombosis. Milvexian, which showed promising post-hoc results in stroke, continues in the Phase 3 LIBREXIA program for stroke, AF and ACS. Factor XII inhibitors (FXIIa) promise an even more favorable safety profile, but their clinical development for major thrombosis is in early stages (preclinical/Phase 1). Its current

---

\* Médico Internista  
\* Hospital Domingo Luciani, Caracas ; Venezuela  
\* Correo: japarejoa@yahoo.com

application focuses more on specific disorders such as hereditary angioedema and device-associated thrombosis. Confirmation of the efficacy of FXIa inhibitors in ongoing Phase 3 trials is crucial to determining the future of this promising class of anticoagulants.

**Keywords:** thrombosis; hemostasis; oral anticoagulants; FXI; FXII.

Las enfermedades trombóticas, que incluyen tromboembolismo venoso (TEV), infarto de miocardio e ictus isquémico, representan una profunda carga global para la salud pública, representando en conjunto aproximadamente el 4% de la mortalidad mundial.<sup>1</sup>

La incidencia y la mortalidad asociada están aumentando, especialmente entre la población mayor. Este grupo demográfico es muy vulnerable debido a factores fisiológicos inherentes, como la esclerosis vascular, diversos grados de daño endotelial, aumento de la viscosidad sanguínea e hipercoagulación que amplifican el riesgo de eventos tromboembólicos.<sup>1</sup> Las estrategias antitrombóticas actuales, incluidos los ampliamente utilizados anticoagulantes orales directos (ACODs) que actúan contra el Factor Xa (FXa) y el Factor IIa (FIIa), han demostrado buena eficacia en la prevención.<sup>2</sup> Sin embargo, su mecanismo de acción, que consiste en inhibir la vía común de la cascada de coagulación, impone un riesgo inevitable y dependiente de la dosis, de sangrado.<sup>2</sup>

Esta responsabilidad inherente al sangrado es especialmente problemática en subgrupos de pacientes de alto riesgo, como los ancianos, pacientes con cáncer y aquellos con antecedentes de hemorragia, creando un escenario clínico en el que muchos pacientes no pueden recibir la intensidad óptima de terapia antitrombótica necesaria para la prevención. En consecuencia, existe una necesidad clínica urgente y no satisfecha de nuevos agentes anticoagulantes que puedan reducir eficazmente los eventos trombóticos mientras presentan un riesgo demostrablemente menor de hemorragia.<sup>1</sup>

El modelo conceptual de la coagulación ha avanzado significativamente más allá de la división canónica de las vías extrínseca e intrínseca establecida hace décadas.<sup>3</sup> El conocimiento actual separa la hemostasia y la trombosis en tres fases críticas: iniciación, amplificación e propagación. La iniciación ocurre a través de la vía extrínseca, desencadenada por el factor tisular (TF) liberado tras la lesión vascular, lo que conduce a la activación del Factor VII (FVIIa) y a la generación de una pequeña cantidad localizada de trombina. Sin embargo, esta explosión inicial generalmente no es suficiente para formar un tapón hemostático estable.<sup>4</sup>

La vía intrínseca, que involucra al Factor XII (FXII) y al Factor XI (FXI), es crucial para las fases posteriores de amplificación y propagación, lo que permite la generación sostenida y robusta de trombina necesaria para la formación de coágulos patológicos.<sup>4</sup> Específicamente, el Factor XI se activa por dos mecanismos principales: el sistema de contacto (a través del Factor XIIa), a menudo desencadenado por polianiones presentes durante la inflamación y, de forma crítica, mediante un potente bucle de retroalimentación iniciado por la propia trombina.<sup>4</sup> Los anticoagulantes dirigidos a FXIa y FXIIa se centran exclusivamente en interrumpir esta cascada de amplificación. Al dirigirse a estos factores aguas arriba, el objetivo es inhibir la producción excesiva de trombina que impulsa la patología sin interferir con la iniciación fundamental mediada por la hemostasia.

La hipótesis de desacoplamiento: hemostasia fisiológica frente a trombosis patológica El desarrollo de los inhibidores FXI y FXII se basa en la "hipótesis de desacoplamiento", que sostiene que la trombosis patológica puede inhibirse selectivamente sin comprometer el proceso fisiológico necesario de la hemostasia.<sup>3</sup>

Esta estrategia está sólidamente respaldada por la genética clínica: las personas con deficiencias congénitas de FXI o FXII rara vez experimentan hemorragias espontáneas.<sup>3</sup> Esta observación confirma que estos factores son en gran medida prescindibles para mantener la integridad hemostática

## INHIBIDORES ORALES DEL FACTOR XI Y DEL FACTOR XII: EFICACIA TERAPÉUTICA Y EL RIESGO HEMORRÁGICO, EL FUTURO DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS(ACODS)

esencial, aunque la evidencia muestra que niveles elevados de estos factores se correlacionan con un mayor riesgo de tromboembolismo.<sup>3</sup> Por lo tanto, estos nuevos inhibidores buscan imitar el fenotipo clínico no sangrante de la deficiencia congénita de FXI/FXII5. Se espera que la inhibición de FXI desacople los procesos de hemostasis de la trombosis, convirtiéndola en una opción atractiva, especialmente para pacientes que enfrentan tanto un alto riesgo de trombosis como de sangrado, y para quienes la evidencia actual de ACODs es insuficiente.<sup>5</sup> El desarrollo de estos agentes se centra en crear anticoagulantes que bloqueen selectivamente los factores responsables de propagar coágulos patológicos provocados por inflamación y lesiones crónicas, manteniendo las vías primarias de iniciación necesarias para la reparación vascular.<sup>4</sup>

do para comparar la eficacia y seguridad del inhibidor oral de FXIa Asundexian (50 mg una vez al día) frente al apixaban, el inhibidor estándar de atención de FXa, para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular (FA).<sup>2</sup> La FA es una causa clave de ictus cardioembólico debido a la formación de coágulos sanguíneos en el corazón.<sup>2</sup> A pesar de que la dosis logró un alto grado deobjetivo (Bayer había revelado previamente aproximadamente un 91% de inhibición del Factor XIa en concentración mínima para esta dosis), el ensayo se concluyó prematuramente.<sup>6</sup> El factor decisivo para la interrupción fue la falta de eficacia, ya que Asundexian no cumplió el objetivo principal de prevenir el ictus o la embolia sistémica.<sup>6</sup> Este resultado confirma preocupaciones previas planteadas por metaanálisis, lo que indicó un

**TABLA No. 1** Objetivos de anticoagulación, vías y riesgo de sangrado

CLASE	Mecanismo de acción	Vía primaria inhibida	Efecto en hemostasia	Riesgo de sangramiento
ACODs (FXa/FIIa)	Directa, Inhibición reversible	Vía común	Interferencia significativa con fase propagación y formación de fibrina.	Alto riesgo de sangramiento por inhibición amplia <sup>2</sup>
Inhibidores FXIa	Directa, Inhibición selectiva	Intrínseca Fase de amplificación	Mínima interferencia	Solo se dirige a la fase de propagación <sup>3</sup>
Inhibidores FXIIa	Directa, Inhibición selectiva	Vía de activación por contacto	Mínima interferencia	Solo se dirige a la trombosis patológica provocada por inflamación <sup>4</sup>

riesgo relativo significativamente mayor de ictus/embolia sistémica al comparar los inhibidores de FXIa con los ACODs comunes en la población de FA.<sup>7</sup> Este fallo sugiere que, en condiciones impulsadas por la rápida y masiva generación de trombina a partir de la estasis cardíaca, la inhibición selectiva del bucle de amplificación de FXIa es insuficiente para proporcionar la eficacia protectora integral requerida, lo que hace necesaria la inhibición más amplia de la vía común que ofrecen los inhibidores de FXa.<sup>8</sup>

**Inhibidores orales del factor XIa:** El desarrollo en fase 3 de inhibidores orales de FXIa, especialmente Asundexian y Milvexian, ha producido resultados altamente diferenciados según la indicación, estableciendo un perfil complejo para toda la clase.

**Asundexian (Bayer):** El Programa OCEANIC presentó un contratiempo importante: fallo en la fibrilación auricular (OCEANIC-AF) El estudio de fase 3 OCEANIC-AF (NCT05643573) fue diseña-

Prevenición secundaria del ictus (OCEANIC-STROKE). En contraste con los resultados en FA, Asundexian logró un éxito clave en el entorno de prevención secundaria. El estudio de Fase 3 OCEANIC-STROKE, que evaluó Asundexian (50 mg una vez al día) combinado con terapia antiplaquetaria estándar en pacientes tras un ictus isquémico no cardioembólico o un ataque isquémico transitorio de alto riesgo (AIT), cumplió con sus criterios principales de eficacia y seguridad.<sup>9</sup>

Asundexian redujo significativamente el riesgo de ictus isquémico recurrente en comparación con el placebo.<sup>6</sup> De manera crucial, se mantuvo el perfil de seguridad, ya que no se observó un aumento en el riesgo de hemorragia mayor ISTH en pacientes que recibieron la terapia combinada en comparación con aquellos que recibieron placebo más antiplaquetarios.<sup>9</sup> Este éxito proporciona una validación poderosa de que el mecanismo de inhibición de FXIa es especialmente adecuado para el manejo de la enfermedad crónica, Riesgo trombótico provocado por inflamación inherente a ictus aterotrombótico recurrente.<sup>4</sup> El patrón de fallo en la FA (cardioembólica) y el éxito en la prevención secundaria del ictus (aterotrombótico) indica que la eficacia de la inhibición de FXIa depende de la indicación, siendo más adecuada para patologías impulsadas por la activación sostenida e intrínseca de las vías en lugar de la generación aguda y de alta carga de trombina.

Milvexian (BMS/Janssen): Programa LIBREXIA. Finalización del ensayo en el síndrome coronario agudo (LIBREXIA-ACS) Milvexian, un inhibidor oral de FXIa en investigación co-desarrollado por Bristol Myers Squibb y Janssen, está siendo estudiado en el programa integral LIBREXIA Fase 3.<sup>10</sup> Al igual que el ensayo de FA con Asundexian, el ensayo LIBREXIA-ACS tuvo una finalización temprana. Una revisión independiente y programada concluyó que era poco probable que el ensayo alcanzara su objetivo principal de eficacia.<sup>10</sup> Este retroceso, que ocurre en otro entorno con alta carga trombótica (ruptura aguda de placa), refuerza aún más el efecto emergente de clase: la inhibición de FXIa, cuando se usa sola o como complemento en eventos agudos de alta generación de trombina, puede no alcanzar los umbrales de eficacia para las terapias establecidas. Estudios en curso (LIBREXIA-AF y LIBREXIA-STROKE).

A pesar de la suspensión en FA y en cardiopatía isquémica (SCA), los estudios LIBREXIA-AF y LIBREXIA-STROKE continúan, con datos previstos para 2026.<sup>10</sup> El ensayo LIBREXIA-AF está evaluando Milvexian en monoterapia frente al apixaban,<sup>11</sup> mientras que LIBREXIA-STROKE está evaluando Milvexian junto con la terapia antiplaqueta-

ria para la prevención secundaria del ictus.<sup>10</sup> Los resultados positivos de OCEANIC-STROKE ofrecen una lectura sólida del posible éxito de LIBREXIA-STROKE, lo que sugiere que Milvexian sigue teniendo potencial como un activo valioso para redefinir la terapia anticoagulante en enfermedades trombóticas dirigidas.<sup>9</sup>

Una incertidumbre clave en la clase FXIa se relaciona con la optimización de la dosis, especialmente el nivel requerido de inhibición del Factor XIa para equilibrar eficacia y seguridad. La dosis exitosa de Asundexian logró una inhibición excepcionalmente alta (91%).<sup>9</sup> Esto proporciona un referente de rendimiento necesario, lo que sugiere que se requiere un nivel muy alto de supresión de FXIa para la eficacia clínica en la prevención aterotrombótica. La estrategia de dosificación de Milvexian presenta un marcado contraste entre sus indicaciones.<sup>9</sup> En LIBREXIA-FA, se está estudiando Milvexian a una dosis alta de 100 mg dos veces al día (BID).<sup>12</sup> Esta dosis fue elegida en base a datos farmacocinéticos/farmacodinámicos preclínicos, resultados de fase 2 en VTE (AXIOMATIC-TKR) que mostró resultados superiores en tromboembolismo venoso para dosis de Milvexian de 75mg BID en comparación con Apixaban.<sup>12</sup> El uso de esta dosis alta refleja un intento de maximizar la eficacia y desafiar a Apixaban en el entorno de prevención primaria.<sup>13</sup> Por el contrario, en LIBREXIA-STROKE, Milvexian se administra a una dosis menor (25 mg BID) en combinación con terapia antiplaquetaria.<sup>9</sup> Esta dosis es significativamente menor que la dosis efectiva de Asundexian. Esta elección estratégica puede indicar una priorización de la seguridad, con el objetivo de mantener un perfil de sangrado impecable cuando se aplica a agentes antiplaquetarios. Sin embargo, los analistas han destacado esta dosis baja como un punto pendiente respecto a su posible eficacia, ya que el porcentaje requerido de inhibición de FXIa logrado por este régimen sigue sin revelarse.<sup>9</sup> Los ensayos en curso de LIBREXIA servirán, por tanto, como pruebas críticas para definir la ventana terapéutica necesaria para los inhibidores de FXIa en diferentes indicaciones y terapias de fondo.

La hipótesis fundamental que sustenta el

## INHIBIDORES ORALES DEL FACTOR XI Y DEL FACTOR XII: EFICACIA TERAPÉUTICA Y EL RIESGO HEMORRÁGICO, EL FUTURO DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS(ACODS)

**TABLA No. 2 Ensayos clínicos clave de los inhibidores orales de FXIa (fase 3)**

Inhibidor	Estudio	Indicación	Comparador	Eficacia	Seguridad
Asundexian (Bayer)	OCEANIC-AF2	Fibrilación auricular (prevención primaria)	Apixaban	Falló (Terminado)	N/A (Estudio suspendido)
Asundexian (Bayer)	OCEANIC-STROKE8	Ictus no cardioembólico (Prevención secundaria)	Placebo + Antiplaquet	(Reducción significativa)	No aumento de sangrado mayor
Milvexian (BMS/Janssen)	LIBREXIA-ACS11	Síndrome coronario agudo	Placebo + tratamiento estándar	Descontinuado	N/A (Estudio suspendido)
Milvexian (BMS/Janssen)	LIBREXIA-AF11	Fibrilación auricular (Prevención primaria)	Apixaban	En curso (Data 2026)	Punto final (Sangramiento)
Milvexian (BMS/Janssen)	LIBREXIA-STROKE11	Ictus no cardioembólico (Prevención secundaria)	Placebo + Antiplaquet	En curso (Data 2026)	Punto final (Sangramiento)

mecanismo separa con éxito la prevención trombótica de la responsabilidad hemorrágica.<sup>8</sup>

La aparente contradicción entre una alta seguridad en prevención de hemorragias y, a veces, una eficacia insuficiente (especialmente en entornos con alta carga trombótica como la FA,<sup>7</sup> se resuelve comprendiendo la dependencia fisiopatológica específica de la FXIa. Los fallos observados en la FA y el SCA demuestran que los inhibidores FXIa son antico-

**TABLA No. 3 Análisis de la selección clínica de dosis y riesgo potencial de eficacia**

Agente (Estudio)	Indicación	Dosis	Otro tratamiento	Inhibición FXIa	Justificación/ Riesgo clínico
Asundexian (OCEANIC-AF/STROKE)	FA / Ictus	50 mg (QD)	Monoterapia / Antiplaquetarios	91% <sup>8</sup>	Alta inhibición falló en FA, tuvo éxito en ictus. (sugiere que nivel elevado es necesario para eficacia aterotrombosis).
Milvexian (BMS/Janssen) (LIBREXIA-AF)	FA	100 mg (BID)	Monoterapia	No revelado	Dosis altas para maximizar eficacia frente a Apixababan, (podría desafiar límites de seguridad contra sangrados de la clase). <sup>13</sup>
Milvexian (BMS/Janssen) (LIBREXIA-STROKE)	Ictus secundario	25 mg (BID)	Antiplaquetarios	No revelado	Dosis baja potencialmente sacrifica eficacia para maximizar perfil de seguridad en la terapia combinada La eficacia depende del efecto sinérgico con los antiplaquetarios. <sup>8</sup>

desarrollo de los inhibidores de FXIa (minimiza la interferencia con la hemostasia fisiológica) ha sido validada de forma consistente en ensayos clínicos.<sup>3</sup> Los inhibidores de FXIa demuestran resultados favorables en el sangrado, confirmando su papel como agentes anticoagulantes potencialmente más seguros en comparación con los DOACs actuales.<sup>1</sup> El hallazgo crucial de OCEANIC-STROKE, que muestra que Asundexian combinado con terapia antiplaquetaria no aumentó el riesgo de hemorragia mayor por ISTH en comparación con placebo y antiplaquetarios aporta evidencia clínica definitiva de que este

agulantes altamente selectivos, en lugar de eficaces en términos generales. En patologías definidas por la generación aguda y de alto volumen de trombina (cardioembolia), la inhibición amplia de la vía común (FXa/FIIa) es esencial para una prevención exitosa.<sup>4</sup> En tales contextos, incluso una inhibición alta de FXIa puede ser insuficiente porque el intenso estallido de trombina generado por la vía común, puede eludir o superar rápidamente el bloqueo de FXIa mediante el bucle de activación por retroalimentación de trombina-FXI.<sup>4</sup> Por el contrario, el éxito en el ictus no cardioembólico refleja el papel crucial de FXIa en la propagación y la

trombosis sostenida impulsada por inflamación, asociada a lesión vascular y aterosclerosis.<sup>4</sup>

La vía intrínseca, activada por FXIIa a través del contacto y los restos celulares, sostiene el crecimiento patológico de coágulos.<sup>3</sup> Al atenuar con éxito esta fase de propagación, los inhibidores FXIa ofrecen una prevención secundaria eficaz precisamente en el nicho donde la trombosis es crónica e inflamatoria, y donde el riesgo de intensificación de la inhibición de las plaquetas o de las vías comunes es demasiado alto. Esto establece que los inhibidores FXIa son terapias antiinflamatorias/antitrombóticas dirigidas para la prevención secundaria.

#### **Inhibición del factor XIIa oral: potencial terapéutico emergente**

El Factor XIIa (FXIIa) representa un objetivo aún más selectivo dentro de la vía intrínseca. Este se activa estrictamente a través de la vía de activación de contacto por polianiones presentes durante la inflamación e infección.<sup>3</sup> De manera crucial, a diferencia de FXI, el Factor XII no está involucrado en el proceso hemostático fundamental mediado por el Factor Tisular (TF) ni es activado por la trombina.<sup>3</sup> Esta posición aguas arriba otorga a los inhibidores FXIIa una justificación teórica superior para la seguridad en el sangrado en comparación con los inhibidores FXIa. Al dirigirse a un factor completamente desvinculado de la hemostasia fisiológica, la inhibición de FXIIa ofrece la máxima separación posible entre la actividad antitrombótica y el riesgo hemorrágico.<sup>3</sup> Esto hace que la inhibición de FXIIa sea muy atractiva para maximizar la seguridad en poblaciones de pacientes de alto riesgo.

El desarrollo de inhibidores orales de FXIIa para la prevención de la trombosis está menos avanzado que en la clase FXIa.<sup>13</sup> Sin embargo, el concepto ha adquirido un impulso clínico significativo gracias al uso exitoso de anticuerpos FXIIa en el tratamiento de otros trastornos activadores de contacto, como el angioedema hereditario (HAE).<sup>13</sup> Estudios clínicos publicados sobre anticuerpos FXIIa ya han demostrado un efectividad en obtener el objetivo de alteración en la cascada de coagula-

ción.<sup>13</sup> La investigación se centra en identificar inhibidores de FXIIa de pequeñas moléculas potentes, selectivos y biodisponibles por vía oral para trasladar estas ventajas mecanicistas al entorno cardiovascular.<sup>13</sup> Si tienen éxito, se espera que los inhibidores orales de FXIIa establezcan un nuevo estándar de oro en cuanto a seguridad, proporcionando potencialmente una opción altamente eficaz y libre de hemorragias para prevenir eventos tromboticos provocados por inflamación.

**Direcciones futuras de investigación:** Los datos clínicos completos actualmente disponibles delimitan una posición terapéutica clara y especializada para los inhibidores orales de FXIa. Dadas las fallas en la eficacia en entornos monoterápicos de alta carga trombotica (FA y SCA),<sup>6</sup> es muy poco probable que los inhibidores de FXIa sustituyan a los ACODs como terapia de primera línea para la prevención primaria amplia, especialmente en enfermedades cardioembólicas. El consenso que surge del éxito de OCEANIC-STROKE sugiere que la indicación central para los inhibidores de FXIa es la prevención secundaria de eventos isquémicos no cardioembólicos, especialmente cuando se añaden a la terapia antiplaquetaria.<sup>9</sup> Proporcionan una herramienta crucial para mitigar el riesgo trombotico recurrente en pacientes para quienes aumentar la intensidad de la inhibición de vías comunes resultaría en un riesgo inaceptable de hemorragia.<sup>5</sup> Este papel dirigido cumple la definición de una estrategia antitrombótica eficaz para pacientes complejos, de alto riesgo y ancianos.<sup>1</sup>

**Directrices críticas de investigación y preguntas sin respuesta:** La investigación futura debe centrarse en resolver las incertidumbres restantes sobre dosificación y selección de objetivos (Optimización de la dosis y umbrales de eficacia). Los resultados de los ensayos Milvexian LIBREXIA en curso para 2026 son esenciales para establecer la dosis necesaria y el porcentaje correspondiente de inhibición de FXIa requerido para tener eficacia en diferentes lechos vasculares y en combinación con otros agentes antiplaquetarios.<sup>9</sup>

Además se requiere de más investigación para definir marcadores clínicos o biológicos que puedan

## INHIBIDORES ORALES DEL FACTOR XI Y DEL FACTOR XII: EFICACIA TERAPÉUTICA Y EL RIESGO HEMORRÁGICO, EL FUTURO DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS(ACODS)

identificar con precisión a pacientes cuya propensión trombotica está impulsada principalmente por la vía de activación del contacto. Esto permitirá una aplicación terapéutica de precisión, adaptando los inhibidores selectivos FXI/FXII a la población de pacientes más adecuada.

Será necesario que los resultados futuros de los inhibidores orales de FXIIa en indicaciones cardiovascularmente prueben su superior justificación de seguridad frente a FXIa e inhibidores de FXa ya establecidos.

### CONCLUSIÓN

La selección de objetivos de los factores XIa y XIIa representa la vía más prometedora para reducir el riesgo de hemorragia manteniendo la eficacia antitrombótica en la era contemporánea posterior a los ACODs. El desarrollo clínico de los inhibidores orales de FXIa ha validado con éxito el concepto central de desacoplar la trombosis de la hemostasia, estableciendo un perfil de seguridad favorable a través de numerosos estudios.<sup>9</sup>

Sin embargo, los datos de eficacia exigen un enfoque terapéutico matizado: los inhibidores de FXIa deben posicionarse como agentes altamente selectivos y valiosos para la prevención secundaria de eventos aterotrombóticos, en lugar de sustitutos generalizados de los ACODs en la prevención cardiovascular primaria. La investigación en curso sobre Milvexian y la nueva cadena de inhibidores orales de FXIIa prometen perfeccionar aún más nuestra capacidad para adaptar la anticoagulación con precisión al mecanismo trombotico específico, reduciendo en última instancia la recurrencia cardiovascular con una mínima responsabilidad hemorrágica.

### REFERENCIAS

1. Feg D, Wang J. *Front. Cardiovasc. Med.*, 29 May 2025. Sec. Thrombosis and Haemostasis, Volume 12 - 2025 | <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1498826>
2. OCEANIC AF | *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05643573>
3. Satphaty Ch, Kumar T, Kumar A. *Indian Heart J.* 2025 Feb 25;77(2):122–129. doi: 10.1016/j.ihj.2025.02.007
4. Mert M. *Balkan Med J.* 2025 Oct 31;42(6):493–494. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2025.2025.160925
5. Greco A, Laudani C, Spagnolo M, Agnolo F. *Circulation.* 147,11, 2023;897-913 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062353>
6. Livingston R. OCEANIC-STROKE: <https://www.heplive.com/view/oceanic-stroke-asundexian-achieves-primary-efficacy-end-point-in-patients-with-ischemic-stroke>
7. Kather J, Frazzetto M, Hayat S, Yahyavi A, Malakouti S, Khialani B, Cortese B. *J. Clin. Med.* 2025, 14(22), 8234; <https://doi.org/10.3390/jcm14228234>
8. Zahid M, Iqbal F, Siddique Anadeem A, Hussain W, Ishaq A, Ahmed M, Lal N, et al. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2025 Aug;34(8):108381.
9. Singh V. <https://www.benzinga.com/analyst-stock-ratings/analyst-color/25/11/49039383/bayer-stroke-drug-hits-trial-goals-analyst-sees-positive-data-readout-from-bristol-myers-milvexian-after-failed-study>
10. Update on Phase 3 Librexia ACS Trial - Bristol Myers Squibb - Press Releases, <https://news.bms.com/news/details/2025/Update-on-Phase-3-Librexia-ACS-Trial/default.aspx>
11. NCT05757869 | A Study of Milvexian Versus Apixaban in Participants With Atrial Fibrillation | *ClinicalTrials.gov*, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05757869>
12. Jain S, Mahaffey K, Pieper K, Shimisu W, Potpara T. *Am Heart J* 2024;277:145–158.
13. Clermont A, Murugesan M, Edwards H, Lee D, Bayliss N, Duckworth E, Pethen S, Hampton S, Galiani D, Feener E. *Front. Pharmacol.* Vol 14. 2023 | <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1287487>