



HighLights

Trombosis y Enfermedad Coronaria

American Heart
Association



Learn and Live

SCIENTIFIC **2012**
SESSIONS

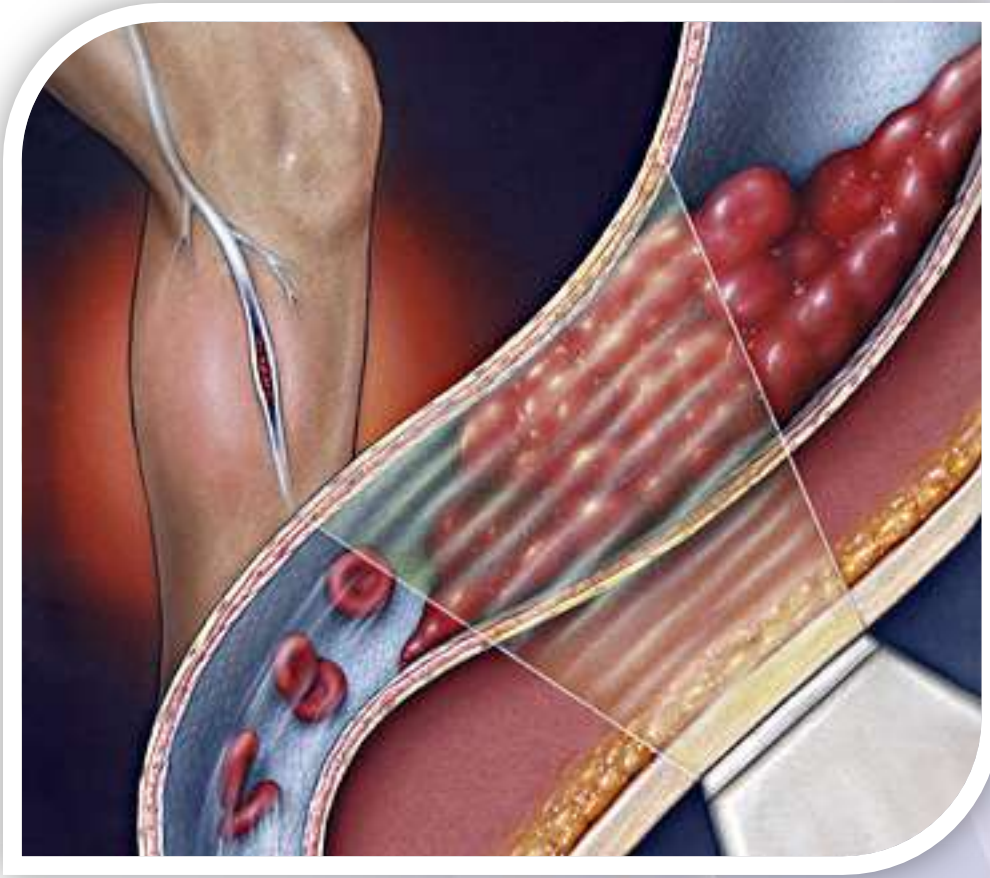
EXHIBITS: NOVEMBER 4-6

SESSIONS: NOVEMBER 3-7

RESUSCITATION SCIENCE SYMPOSIUM: NOVEMBER 3-4



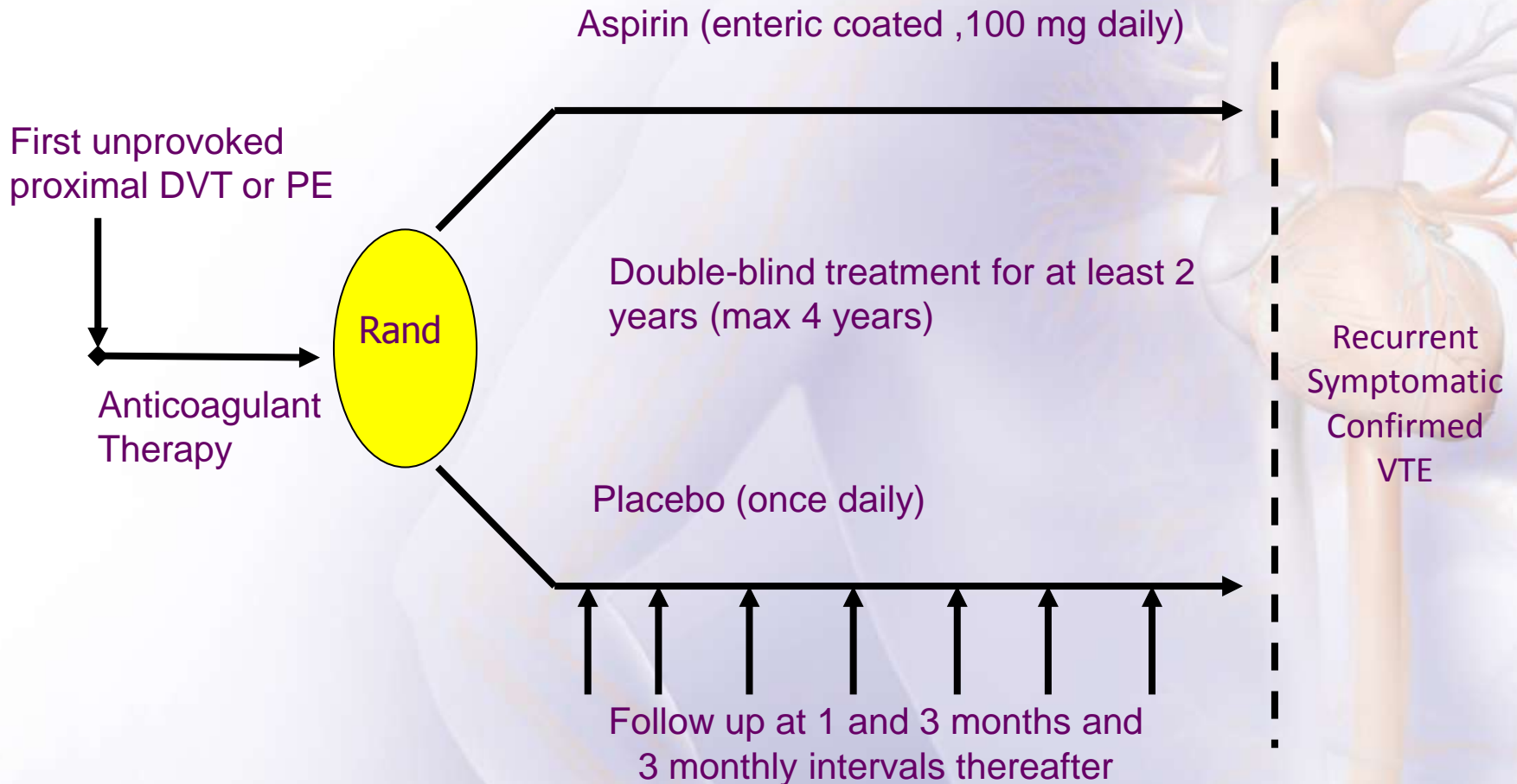
ASPIRE



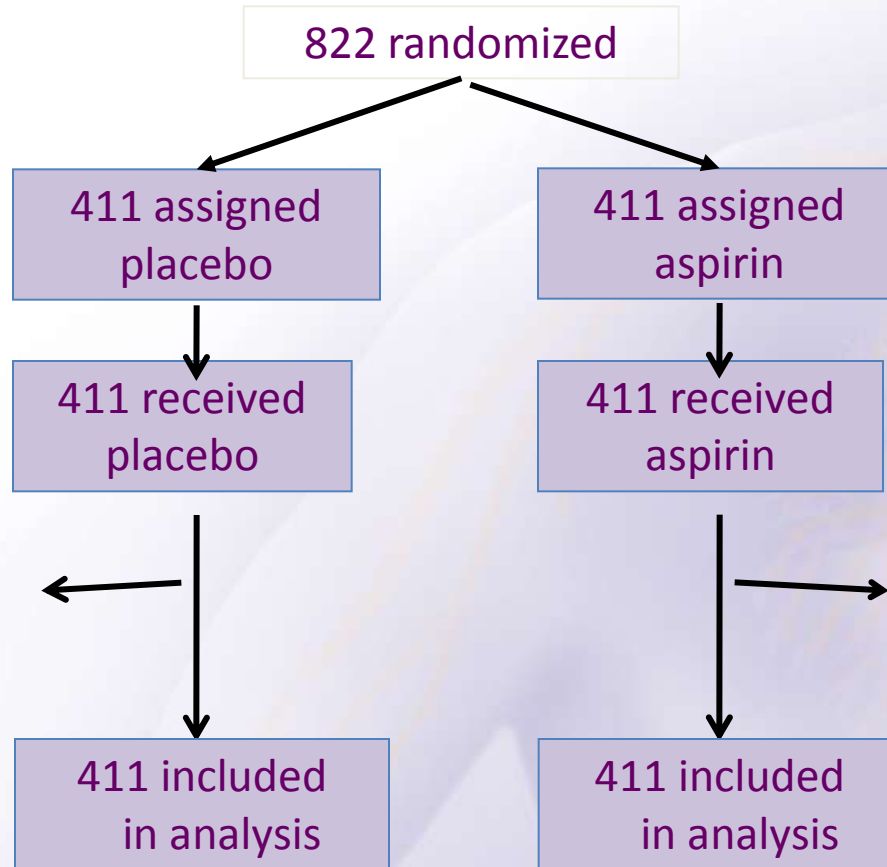
**Prevención
secundaria con
AAS en pacientes
con TVP no
provocada:
Nuevas
aspiraciones de
la aspirina**

ASPIRE: Diseño del estudio

Los pacientes con TVP no provocada tiene riesgo de recurrencia después de la interrupción de la ACO. La ACO es efectiva pero causa sangrado mayor y es un inconveniente para los pacientes. La AAS ha mostrado disminuir la TVP en pacientes con TVP no provocada (40% RRR, Beccattini et al NEJM 2012).



ASPIRE: Flujo de pacientes



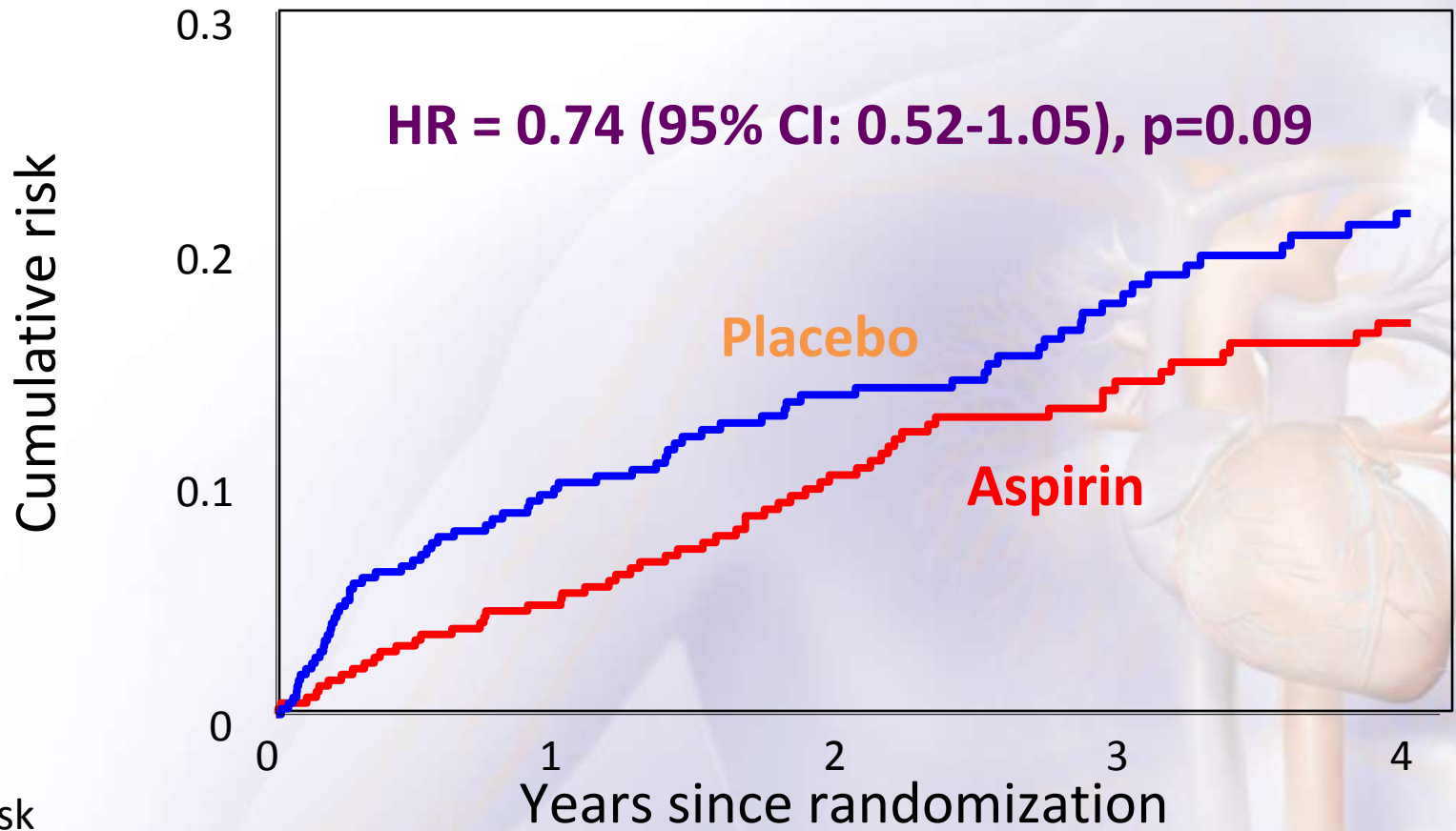
6 not qualifying DVT
10 revoked consent
4 lost to follow-up

6 not qualifying DVT
2 revoked consent
2 lost to follow-up

First patient enrolled May 2003,
Last patient enrolled August 2011,
Follow-up completed March 2012



ASPIRE: Resultados de objetivo primario



No. at risk

Placebo

411

341

282

205

135

Aspirin

411

369

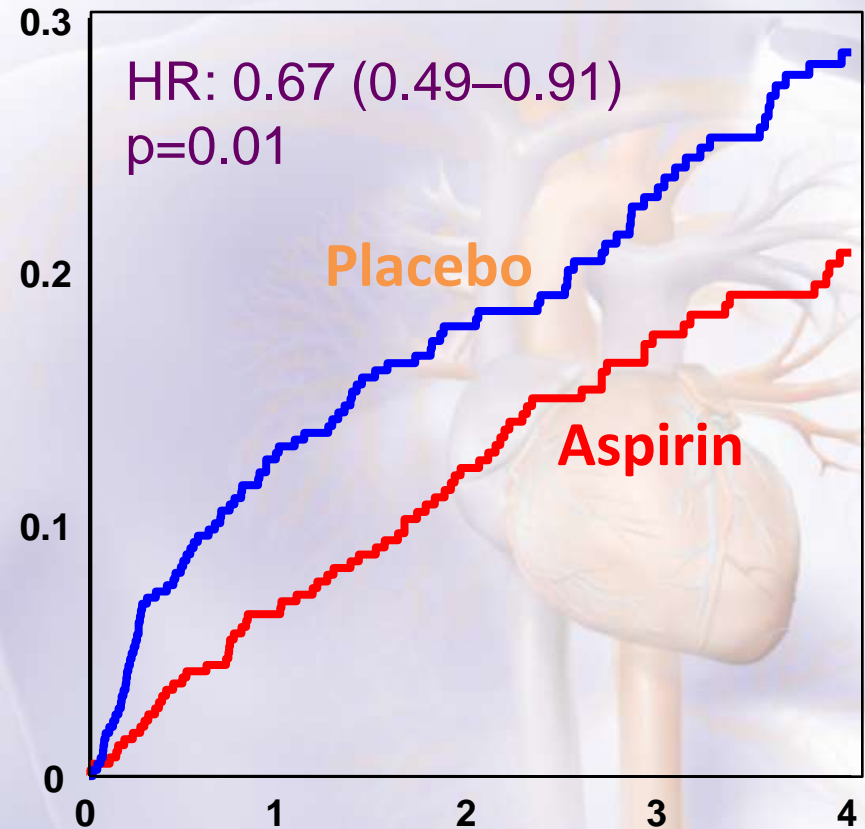
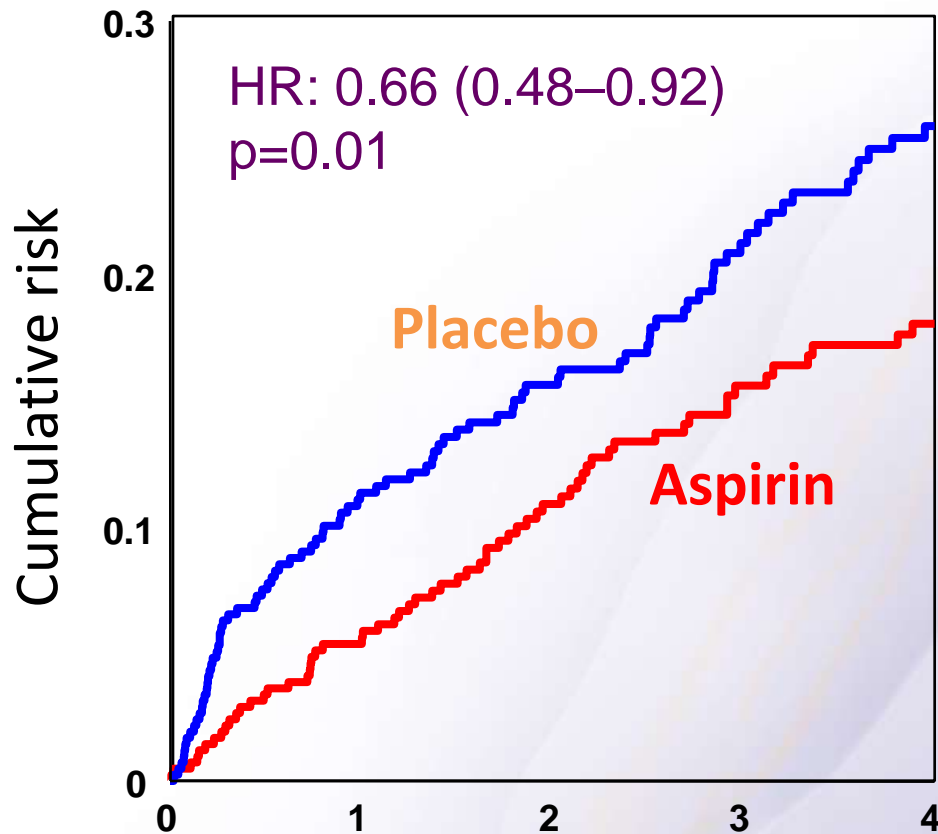
299

217

151



ASPIRE: Eventos CV mayores y beneficio clínico neto



Years from randomisation

- El estudio ASPIRE en conjunto con otros datos da consistencia a la evidencia de que una baja dosis de aspirina previene la recurrencia de TEV y eventos cardiovasculares mayores en pacientes con un primer evento no provocado de TEV.
- La aspirina es una opción efectiva para pacientes que no pueden o no desean continuar con ACO por más tiempo que su tratamiento inicial
 - Tratamiento simple
 - Disponibilidad amplia
 - Bajo coste
 - Bien tolerada con bajo riesgo de sangrado
 - Beneficios no sólo restringidos a la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa



FREEDOM

**Stent o cirugía
en Diabéticos
con Enfermedad
multivaso: Más
libertad para los
diabéticos con
enfermedad
multivaso**



FREEDOM Trial: Bypass surgery more effective than DES-PCI

Coronary artery bypass graft surgery was significantly more effective than PCI performed with drug-eluting stents for 1,900 patients with diabetes and multi-vessel coronary artery disease, according to results of the FREEDOM trial reported during Sunday morning's Late Breaking Clinical Trials I session.

A separate cost-effectiveness study of FREEDOM patients was subsequently reported at the Late-Breaking Clinical Trials II session Sunday afternoon.


"In patients with advanced coronary disease, CABG was of significant benefit as compared to PCI," said Valentin Fuster, MD, PhD, director of Mount Sinai Heart at the

FREEDOM TRIAL continued on page 10



Valentin Fuster, MD, PhD

The Research Achievement Award – which recognizes a lifetime of distinguished scientific achievement in cardiovascular research and/or teaching – went to **Valentin Fuster, MD, PhD, FAHA**, Physician in Chief at Mount Sinai Medical Center in New York, Director of the Cardiovascular Institute and the Mount Sinai Heart Center, and the Richard Gorlin MD Heart Research Foundation Professor at Mount Sinai Medical Center.

Fuster's achievements have accelerated progress toward conquering disease and enriching the human condition worldwide. Among his laboratory's provocative findings are numerous "firsts," including work regarding platelets' role in thrombotic artery disease and blockages following coronary bypass surgery. He is such an admired mentor and role model that the Valentin Fuster Alumni Society was founded in his honor. 



Valentin Fuster, MD, PhD, FAHA

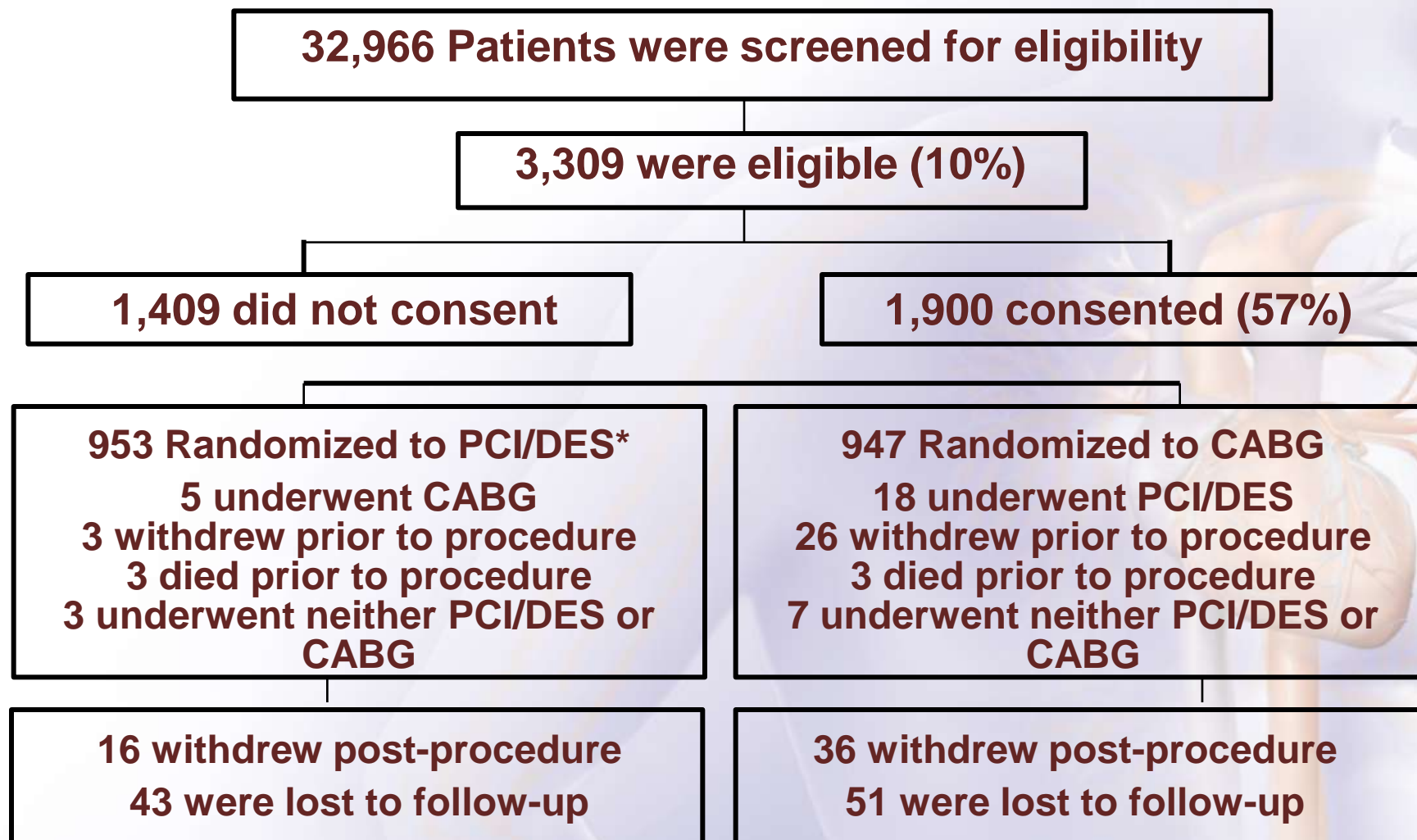


FREEDOM: Criterios *Inclusión/Exclusión*

- **Diabetes Mellitus (Type 1 or Type 2): according to the American Diabetes Association.**
- **Angiographically: confirmed multivessel CAD, with severe (\geq 70%) lesions in at least two major epicardial vessels**
- **Indication for revascularization: based upon symptoms of angina and/or objective evidence of myocardial ischemia**
- **Severe CHF (class III or IV)**
- **Simultaneous surgical procedure**
- **Prior CABG or PCI with stent within 6 months**
- **Prior Cardiac Valve Surgery**
- **2+ chronic total occlusions in major territories**
- **Acute ST-elevation MI (Q-wave) within 72 hours**
- **CK > 2x normal and/or abnormal CK-MB levels**
- **Stroke within 6 mo. or > 6 mo. with residual deficit**
- **Concurrent enrollment in another clinical trial**



FREEDOM: Screening y Reclutamiento



***953 and 947 included ITT analysis using all available follow-up time post-randomization**



FREEDOM: Fundamentos del tratamiento

Tratamiento médico:

- A1C < 7% (según protocolo ACCORD)**
- LDL < 70 mg/dL**
- TA < 130/80 mmHg.**

Cirugía:

- Siempre que fuese posible se recomendaba usar la mamaria interna a la DA.**
- Cirugía con/sin bomba a criterio del cirujano**

Cateterismo:

- El TCI se descarta.**
 - ICP en los 14 días post-aleatorización.**
 - DES para todas las lesiones pero con un SOLO tipo de stent por paciente**
 - ASA 325 mg + clopidogrel \geq 300 mg.**
- Heparina no fraccionada, bivalirudina o abciximab. ASA 100 + clopidogrel 75 mg durante un año.**



FREEDOM: Características basales

Characteristic	PCI/DES	CABG	P-value*
No. of Patients	953	947	
Age at randomization– yr	63.2 ± 8.9	63.1 ± 9.2	0.78
Male sex	73%	70%	0.08
Body mass index – gm/m²	29.7 ± 5.4	29.8 ± 5.3	0.08
Duration of diabetes – yrs	10.1 ± 8.9	10.31 ± 9.0	0.49
Hemoglobin A1c - %	7.8 ± 1.7	7.8 ± 1.7	0.86
Current smoker	15%	17%	0.31
Previous myocardial infarction	26%	25%	0.56
Previous stroke	4%	3%	0.31
History of hypertension	85%	85%	0.75
Congestive heart failure	26%	28%	0.25
Hyperlipidemia	84%	83%	0.66
HDL cholesterol – mg/dL	38.9 ± 10.9	39.4 ± 11.4	0.34
Angina:			0.25
Stable	68%	71%	
Unstable	32%	30%	
LV Ejection Fraction (< 30%)	0.8%	0.3%	0.28
LV Ejection Fraction (< 40%)	3%	2%	0.07
EuroSCORE	27 ± 2.4	28 ± 2.5	0.52



FREEDOM: Características procedimiento

Stent

- 34,2% más de un procedimiento
- 3,5 \pm 1,4 stents por paciente
- Longitud tratada 26,1 \pm 14,2 mm

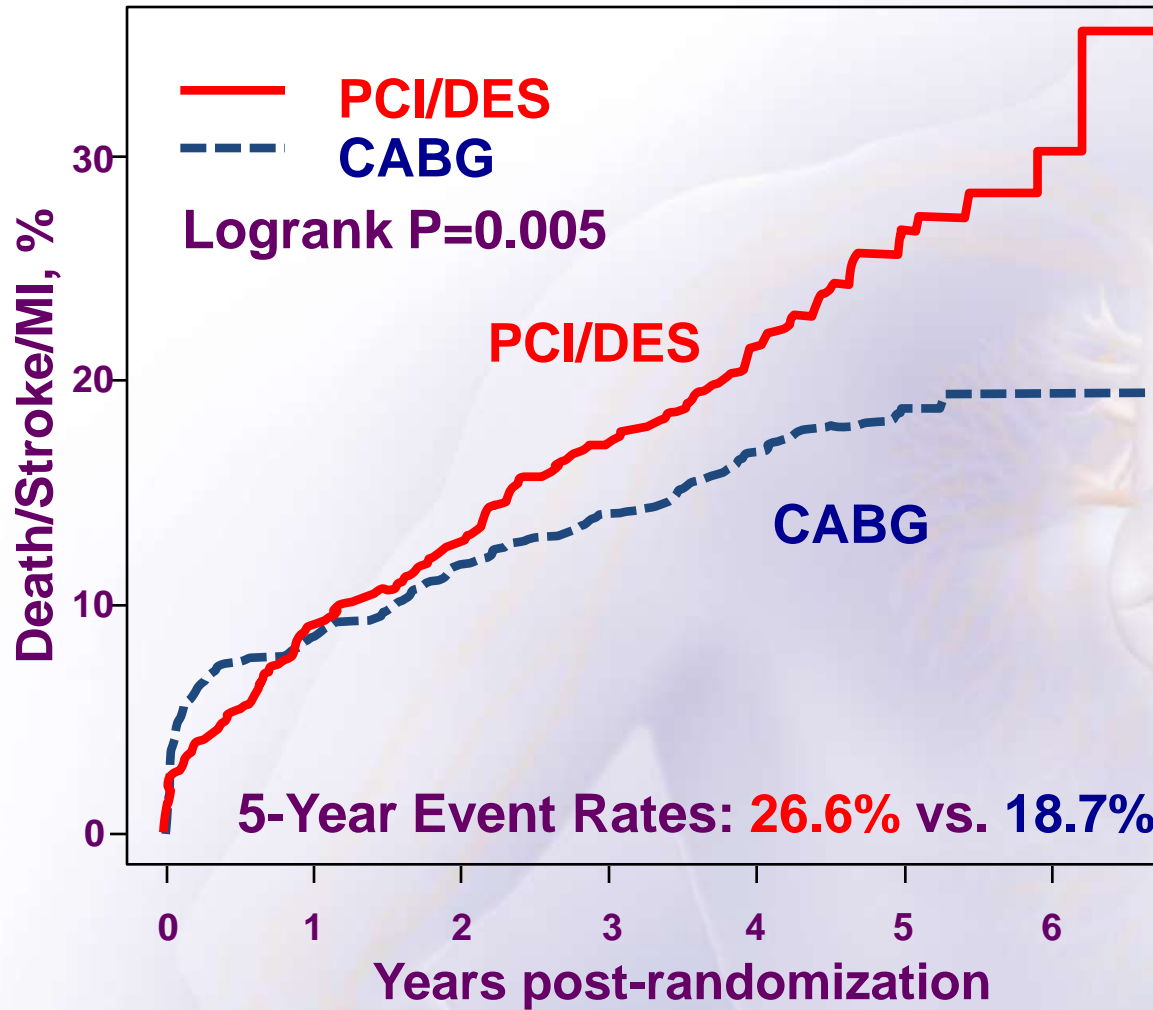
Cirugía

- 18,5% SIN bomba
- 2,9 \pm 0,8 vasos pontados
- 94,4% pacientes con injerto de mamaria interna izquierda



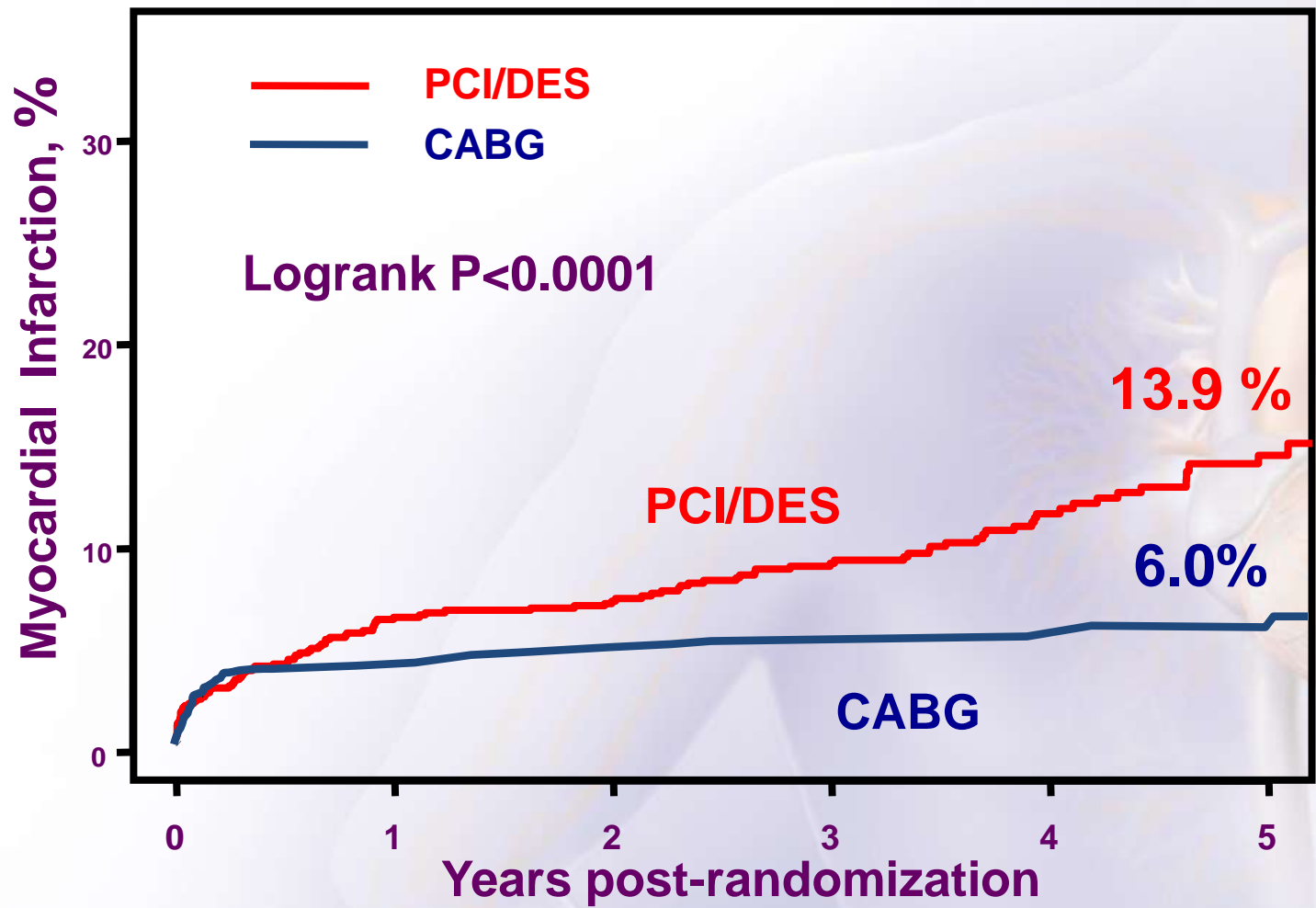
FREEDOM: Resultados del Objetivo Principal

(muerte de cualquier causa, infarto, ictus)

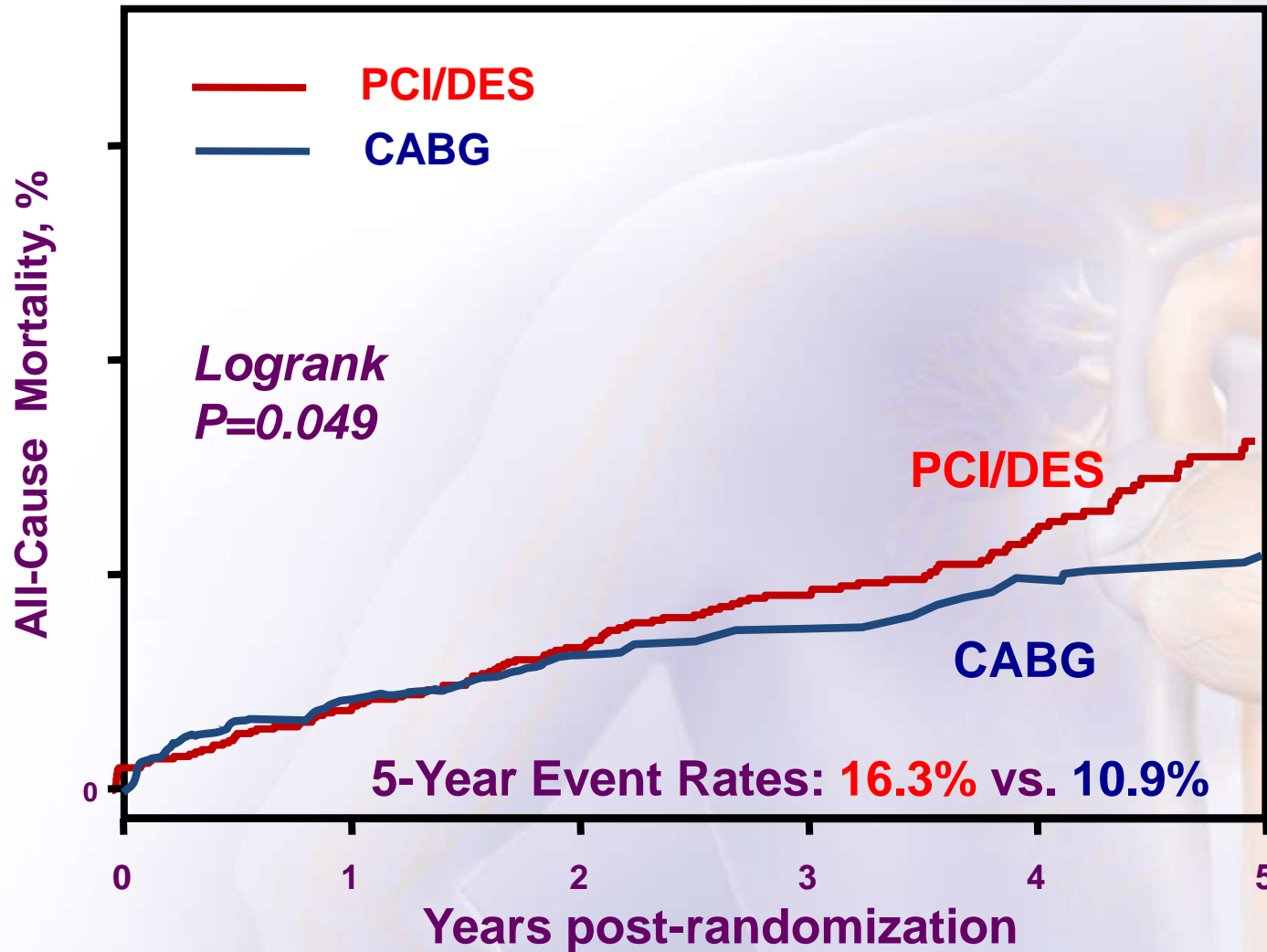


PCI/DES N	953	848	788	625	416	219	40
CABG N	s943	814	758	613	422	221	44

'12 FREEDOM: Resultados – Infarto de miocardio



PCI/DES N 953	853	798	636	422	220
CABG N 947	824	772	629	432	229



PCI/DES N 953
CABG N 947

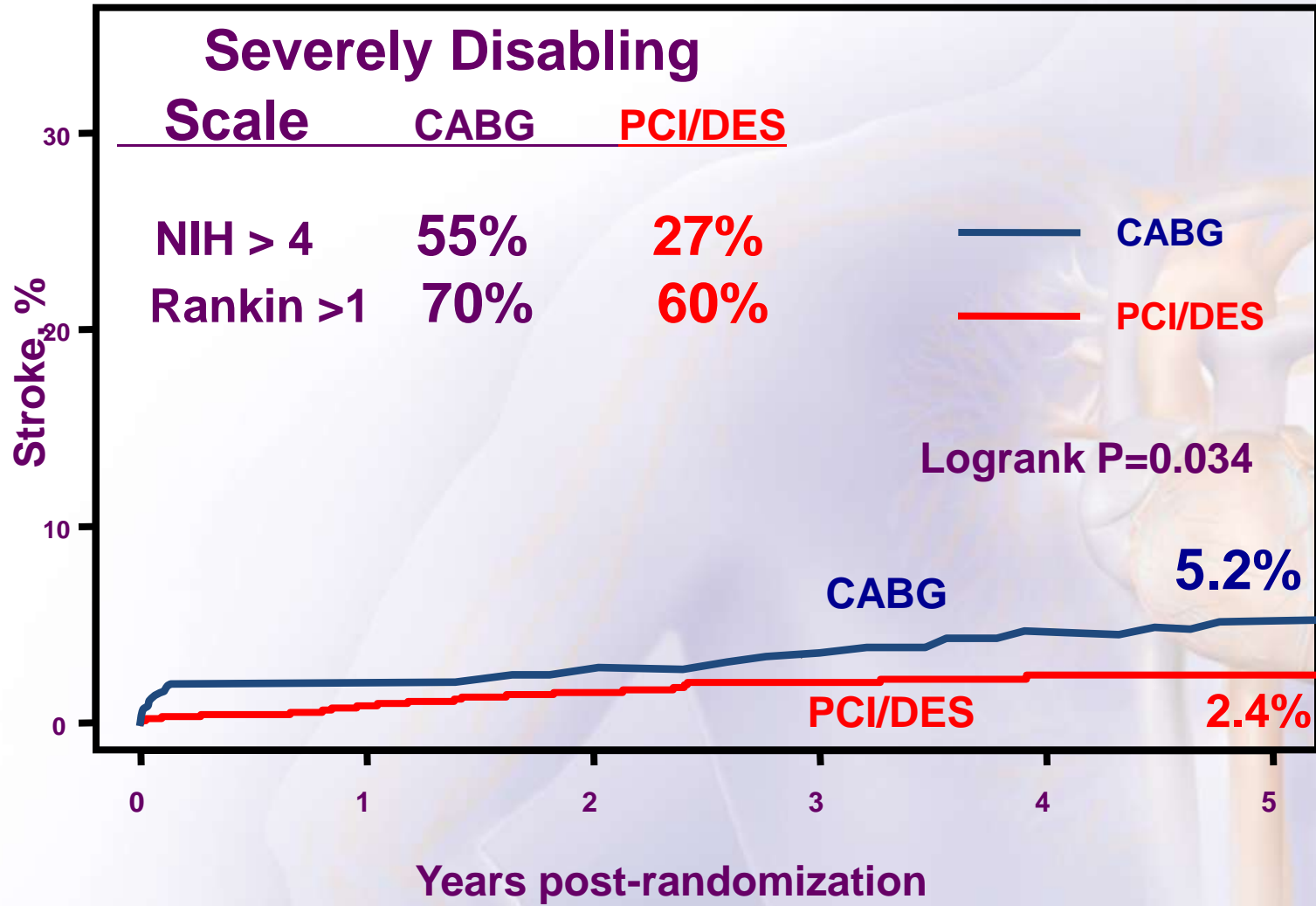
897
855

845
806

685
655

466
449

243
238



PCI/DES N 953

891

833

673

460

241

CABG N 947

844

791

640

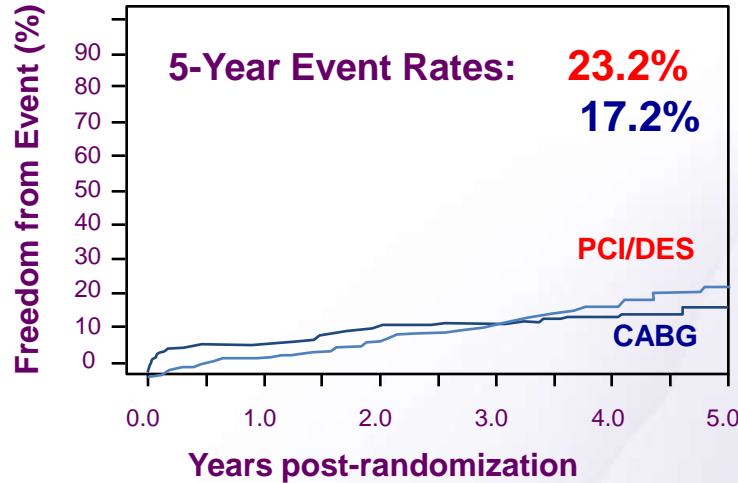
439

230

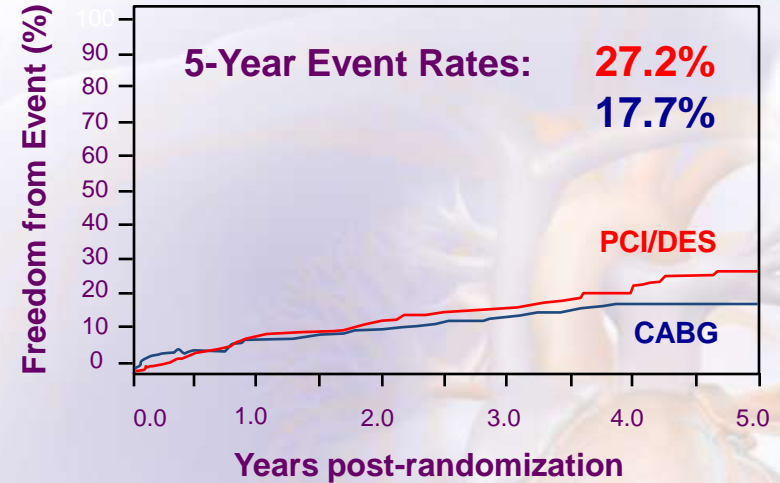


FREEDOM: Resultado del Obejtivo Principal según el SYNTAX Score

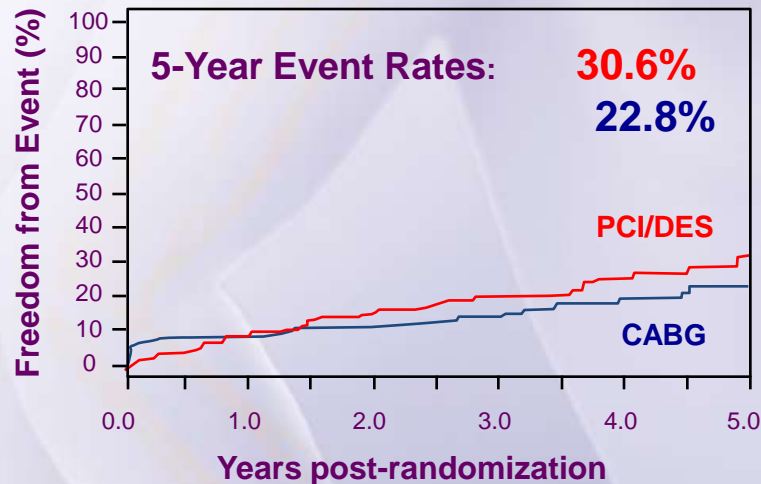
SYNTAX Score ≤ 22 (N=669)



SYNTAX Score 23-32 (N=844)



SYNTAX Score ≥ 33 (N=374)



En pacientes con enfermedad coronaria avanzada, la cirugía resultó en un beneficio significativo en comparación con la revascularización percutánea. El infarto y la mortalidad por cualquier causa disminuyeron significativamente y el ictus aumentó ligeramente (primeros 30 días postprocedimiento).

No hubo interacción significativa con respecto al tratamiento con cirugía en relación con la escala SYNTAX o cualquier otro grupo pre-especificado.

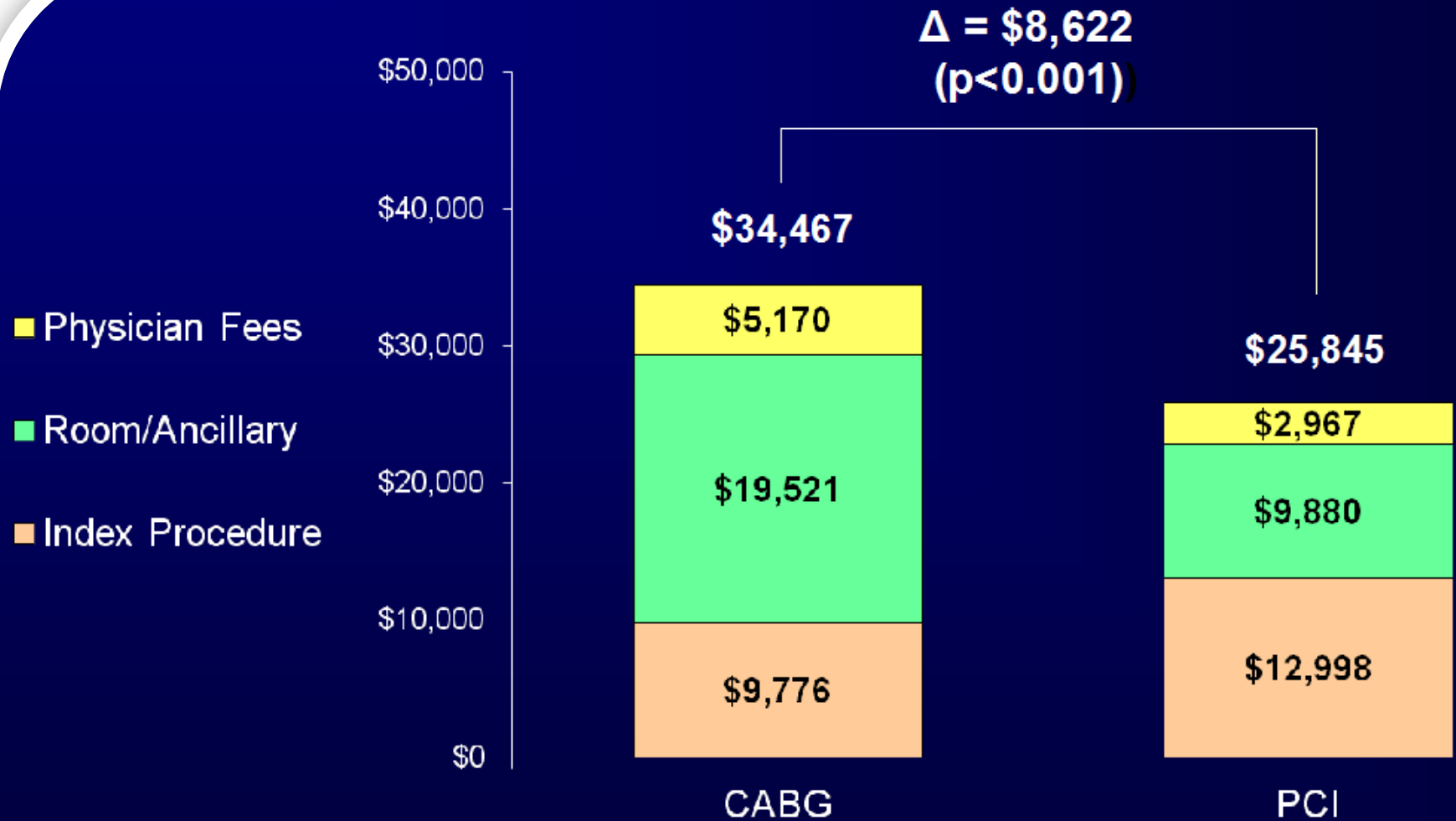
La cirugía es el tratamiento de elección para pacientes con diabetes mellitus y enfermedad multivaso.

Actualmente esta la indicación se recogen en las guías como clase IIa con nivel de evidencia B. Este estudio tendrán con mucha probabilidad un impacto en las recomendaciones establecidas por la guías en el momento actual.

La limitación principal del estudio es que en un a enfermedad a largo plazo como esta el seguimiento (media 3,8 años con rango 2-7) debería ser mayor.



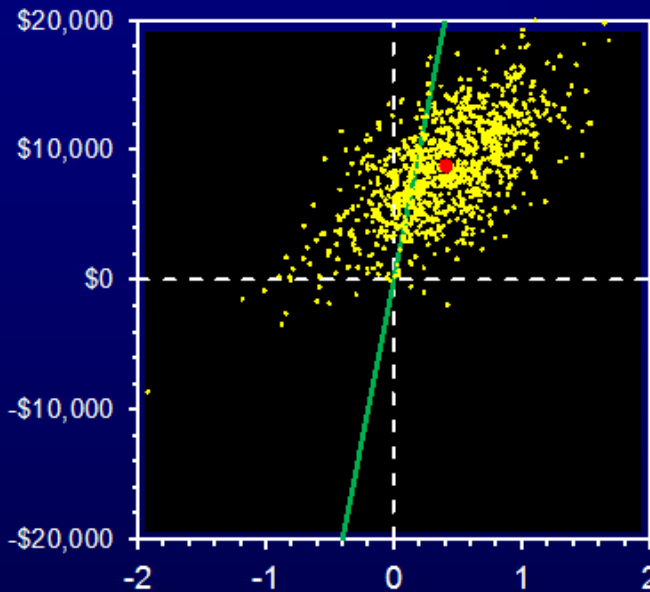
FREEDOM: Costes de hospitalización





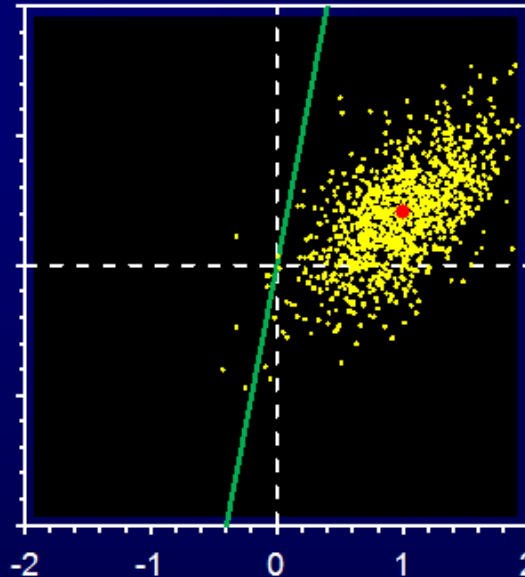
FREEDOM: Coste-Efectividad según tercil en SYNTAX Score

Low (<23)



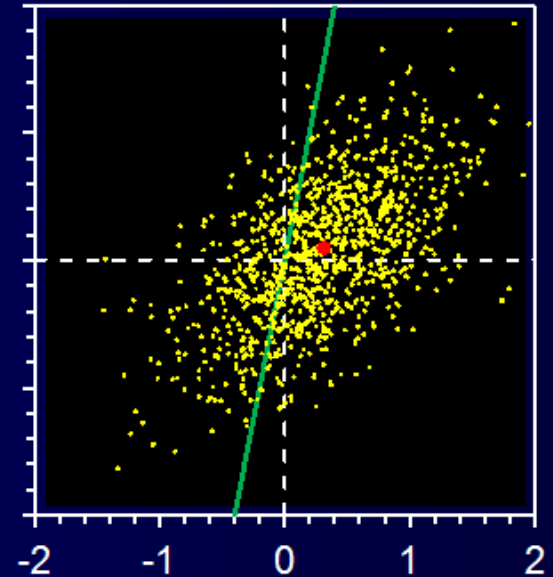
Δ Costs	\$8,784
Δ QALYs	0.407
ICER	\$21,582

Mid (23-32)



Δ Costs	\$4,160
Δ QALYs	0.997
ICER	\$4,172

High (>32)



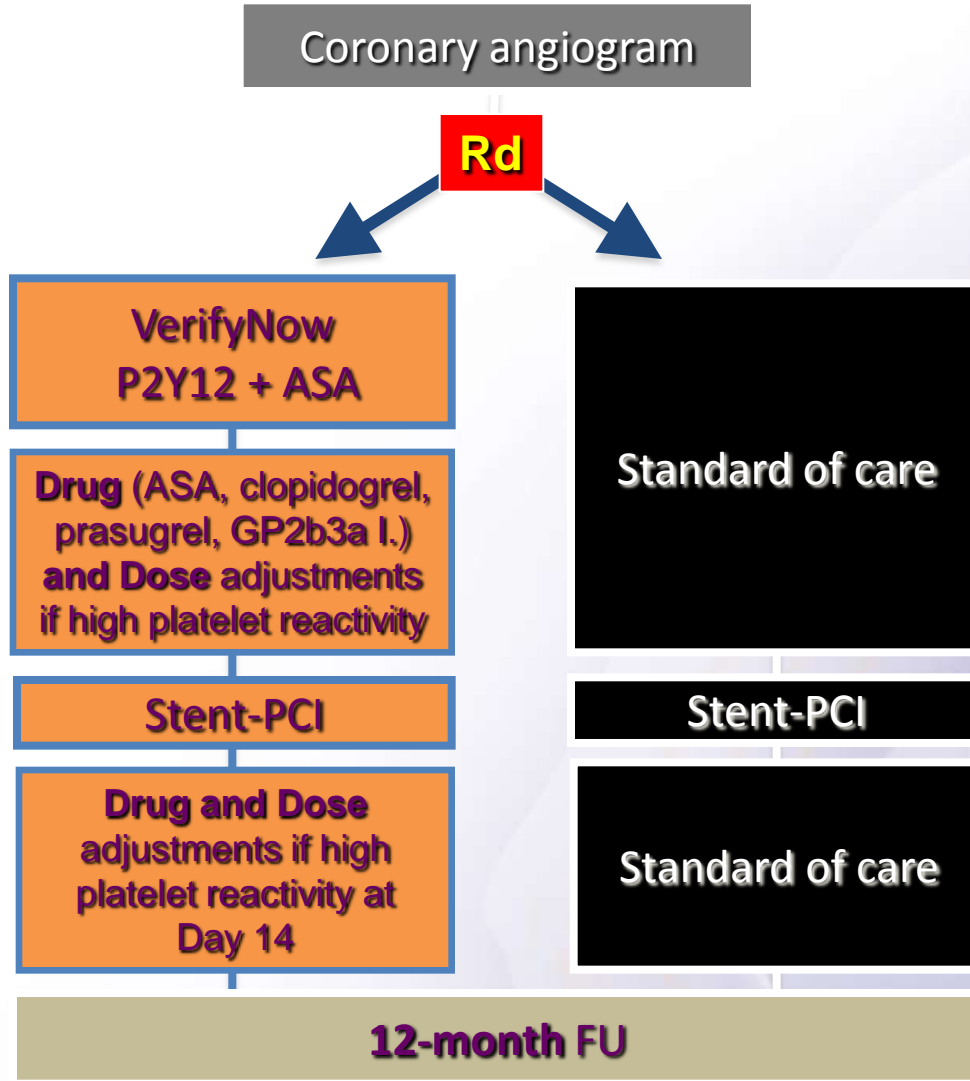
Δ Costs	\$973
Δ QALYs	0.315
ICER	\$3,088



ARCTIC



**Ajuste del
tratamiento
antiagregante
según los test Vs
práctica
habitual:
resultados
escalofrintes**



Primary endpoint at 12 months:

- Death, MI, stroke, stent thrombosis, urgent revascularization

Statistical considerations:

- Assuming an annual risk of 9% and a 33% relative risk reduction (α risk at 5% and error β of 20%, bilateral test), 2,466 patients were necessary to demonstrate the superiority of the strategy of monitoring and adjustment

Inclusión:

- Patients scheduled for planned PCI
- DES implantation
- Consent and Rx before start of PCI

Exclusión:

- Primary PCI for STEMI
- Any PCI with planned use of GPIIb/IIIa↓
- BMS *or* oral anticoagulation requirement
- Short life expectancy
- Bleeding diathesis



ARCTIC: Criterios de ajuste de dosis

VerifyNow before DES-PCI

ARU_≥550 (Aspirin)

Reload with 500 mg
IV aspirin

%inh_≤15% and/or PRU_≥235 (P2Y12)

GPIIb/IIIa↓ + clopidogrel (re)LD (≥600 mg)
or prasugrel LD 60 mg then,
MD clopidogrel 150 mg or prasugrel 10mg

VerifyNow @ day 14-30

ARU_≥550

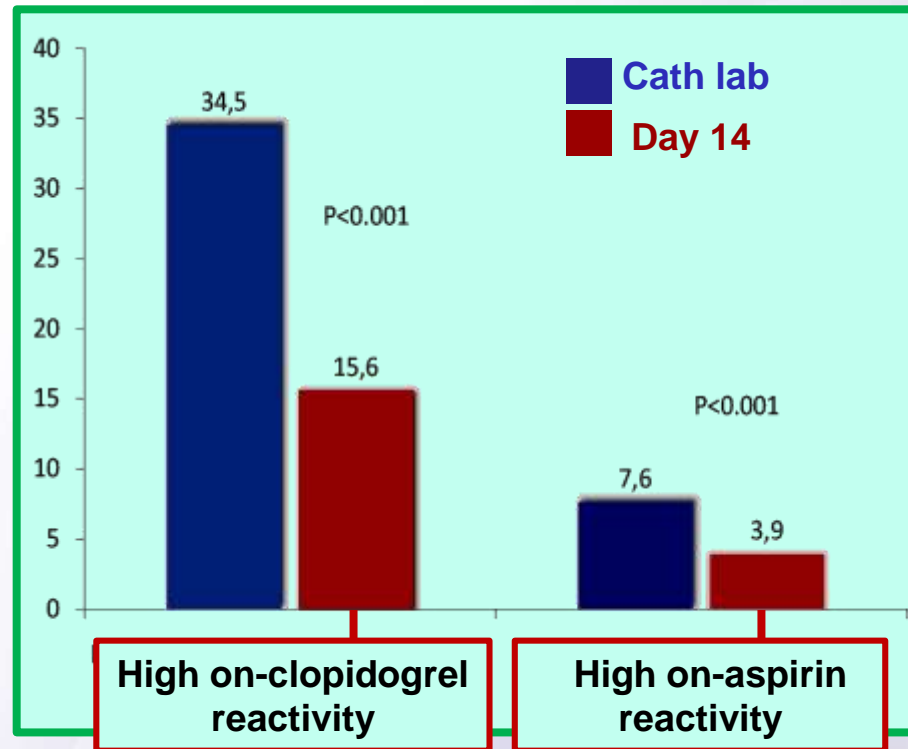
Doubling the aspirin dose

%inh_≤15% and/or PRU_≥235

↗ Clopidogrel dose by at least 75 mg
or switch to prasugrel 10mg

%inh_>90%

if clopidogrel 150mg → ↘ 75mg
if prasugrel → clopidogrel 75mg



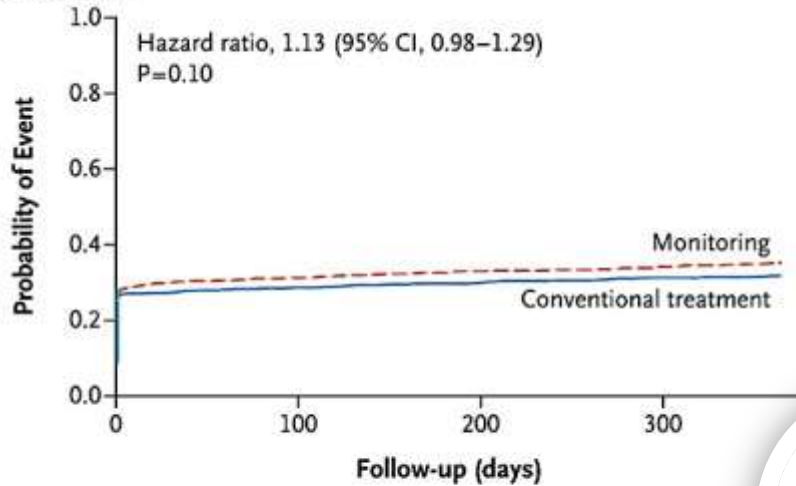
43% had their clopidogrel MD increased
17% were put on prasugrel MD

46% had their aspirin MD increased



ARCTIC: Resultados

Primary End Point

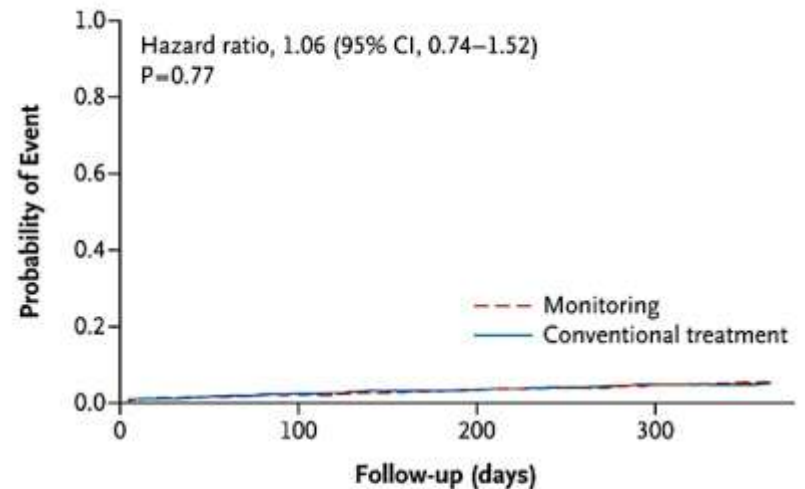


No. at Risk	0	100	200	300
Conventional treatment	1227	835	801	767
Monitoring	1213	790	762	730

Trombosis del stent o
Revascularización urgente
4,9% Monitorizados Vs
4,6% Convencional

Muerte, Infarto, Ictus,
Trombosis del stent o
Revascularización
urgente
34,6% Monitorizado Vs
31,1% convencional

Main Secondary Event



No. at Risk	0	100	200	300
Conventional treatment	1227	1130	1082	1035
Monitoring	1213	1116	1081	1036

Sangrado mayor y menor

	Conventional	Monitoring	HR [95%CI]	P
Major bleeding - %	3.3	2.3	0.70 [0.43; 1.14]	0.15
Minor bleeding - %	1.7	1.0	0.57 [0.28; 1.16]	0.12
Major or minor bleeding-%	4.5	3.1	0.69 [0.46; 1.05]	0.08



ARCTIC: Conclusiones

1. Los test de función plaquetaria con ajuste del tratamiento antes y después de implantar el stent no mejoran el resultado clínico comparado con el tratamiento convencional sin test de función plaquetar.
2. Estos resultados no apoyan el uso rutinario de los test de función plaquetar en pacientes tratados con stent
3. ARCTIC-2 continua: una 2ª aleatorización un año después de la 1ª aleatorización para determinar el efecto de continuar vs interrumpir el clopidogrel
4. ANTARCTIC (NCT01538446) evaluará el valor de los test de función plaquetar en pacientes mayores centrados en los eventos de sangrado



TRILOGY-ACS



Evolución de la reactividad plaquetaria con dos antiagregantes a lo largo del tiempo y eventos



Platelet Function Substudy Design

UA/NSTEMI (N = 9326, 52 countries)
planned medical management without revascularization

Prasugrel vs. **Clopidogrel**
10 mg (< 75 years and \geq 60 kg) vs. 75 mg (for all)
5 mg (\geq 75 years; < 75 years and < 60 kg)

Aspirin \leq 100 mg (strongly recommended) for all

PFS: 2690 (28% of total) participants from 25 countries

VerifyNow P2Y₁₂ Assay

At baseline, at 2 h, and at 1, 3, 6, 12, 18, 24, and 30 mos after randomization

126 without valid PRU measurement
excluded from analysis

2564 participants (**prasugrel, n = 1286** and **clopidogrel, n = 1278**)
included in final analysis

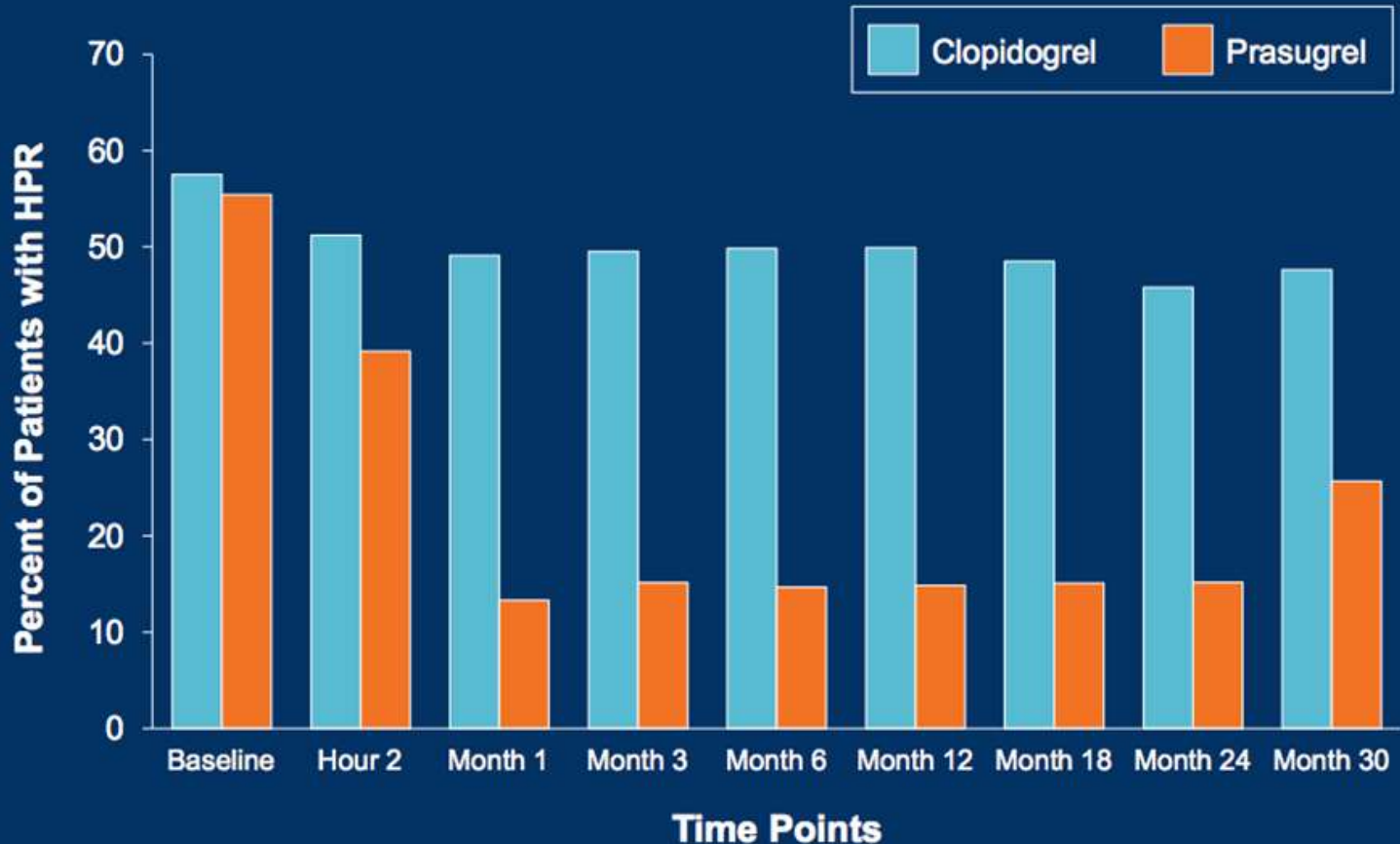
Primary efficacy endpoint: - Composite of CV death, MI, and stroke through 30 months
Key secondary endpoints: - All-cause death
- MI



TRILOGY-ACS: Reactividad Plaquetaria

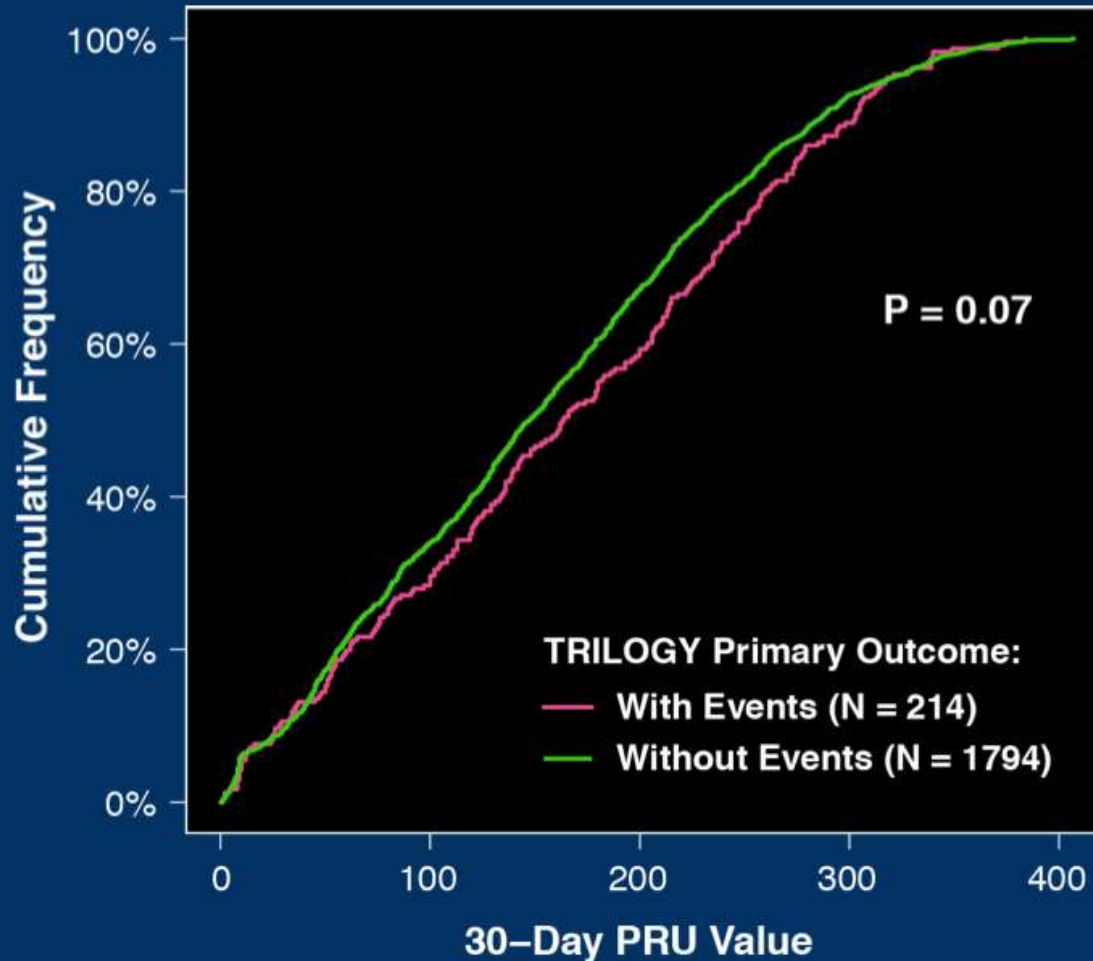
TRILOGY
ACS

Frequency of High Platelet Reactivity (HPR) > 208 PRU Cut-Point





Continuous Frequency Distribution of 30-day PRU: Relation to Primary Efficacy Endpoint After 30 Days



- Los niveles de reactividad plaquetaria fueron consistentemente menores para prasugrel frente a clopidogrel para todas las dosis
 - Respuesta atenuada para la dosis de 5 mg Vs 10 mg de prasugrel
- El análisis univariado muestra asociación no independiente entre la reactividad plaquetaria y los eventos isquémicos en pacientes con SCA tratados médicamente
- Falta de asociación independiente entre la reactividad plaquetaria y los eventos isquémicos podría explicar los resultados clínicos comparables en el TRILOGY-ACS global
- Las guías clínicas permanecerán iguales con una indicación IIB.
- Faltaría ver que pasa en los pacientes que sufren una oclusión del stent u otras situaciones más concretas como ICP primaria

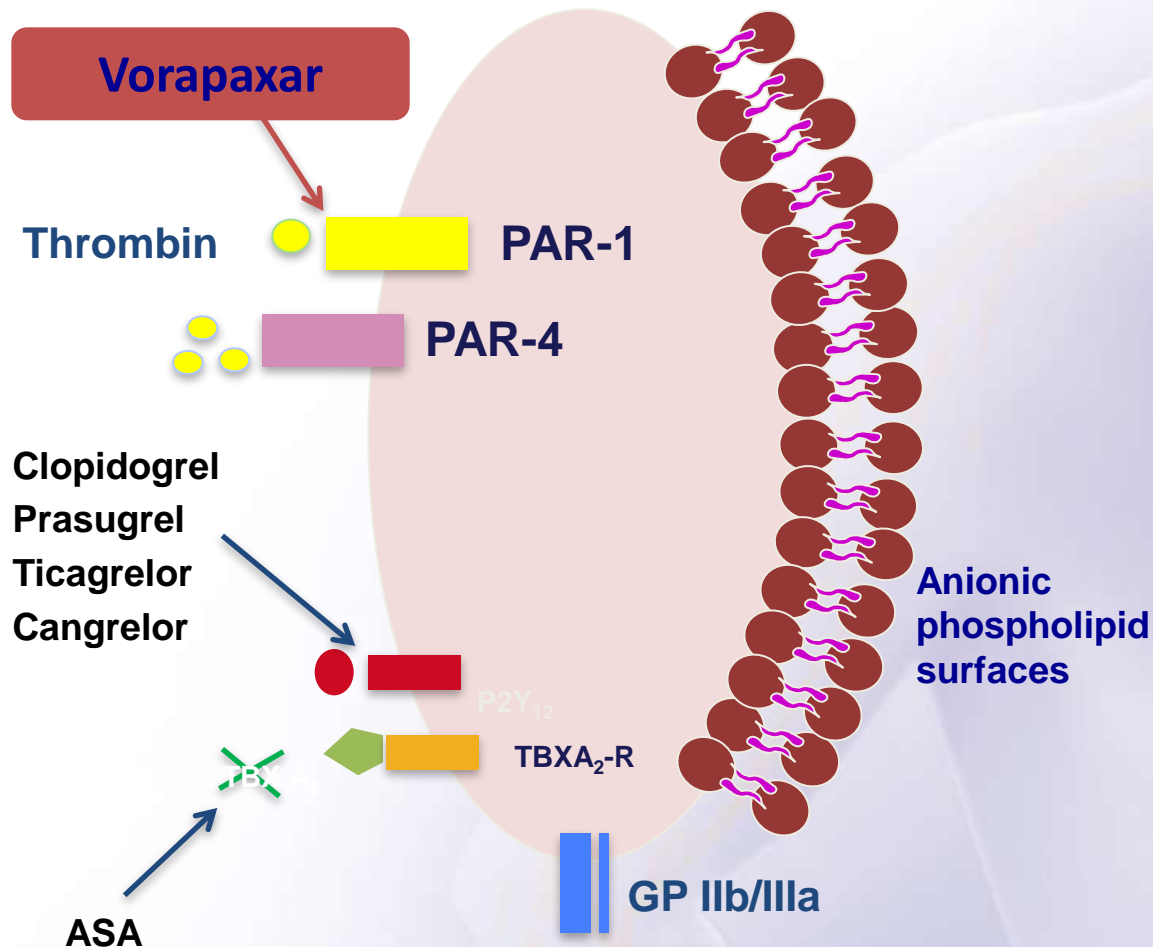


Triple terapia post-SCA



**Utilidad de
atacar a la
trombina
después de sufrir
un SCA, añadido
a Aspirina y inh.
P2Y12**

Platelet

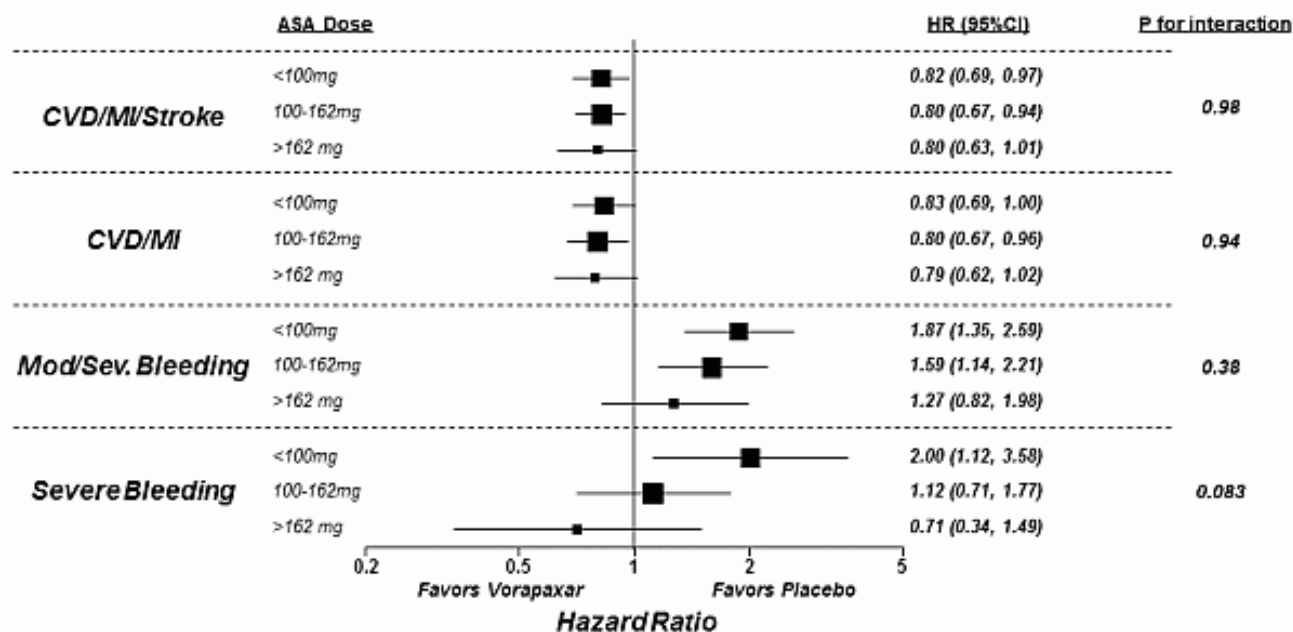


- Vorapaxar:
 - First-in-class
 - Oral PAR-1 inhibitor
- Metabolism:
 - Primarily hepatic via CYP 3A4
 - Terminal half-life: ~126–269 hrs
- Prior trials:
 - No increase in bleeding and fewer MIs



TRA2°P-TIMI50: Vorapaxar para prevención secundaria tras IAM de acuerdo a la dosis de AAS

Vorapaxar vs. placebo according to baseline ASA dose

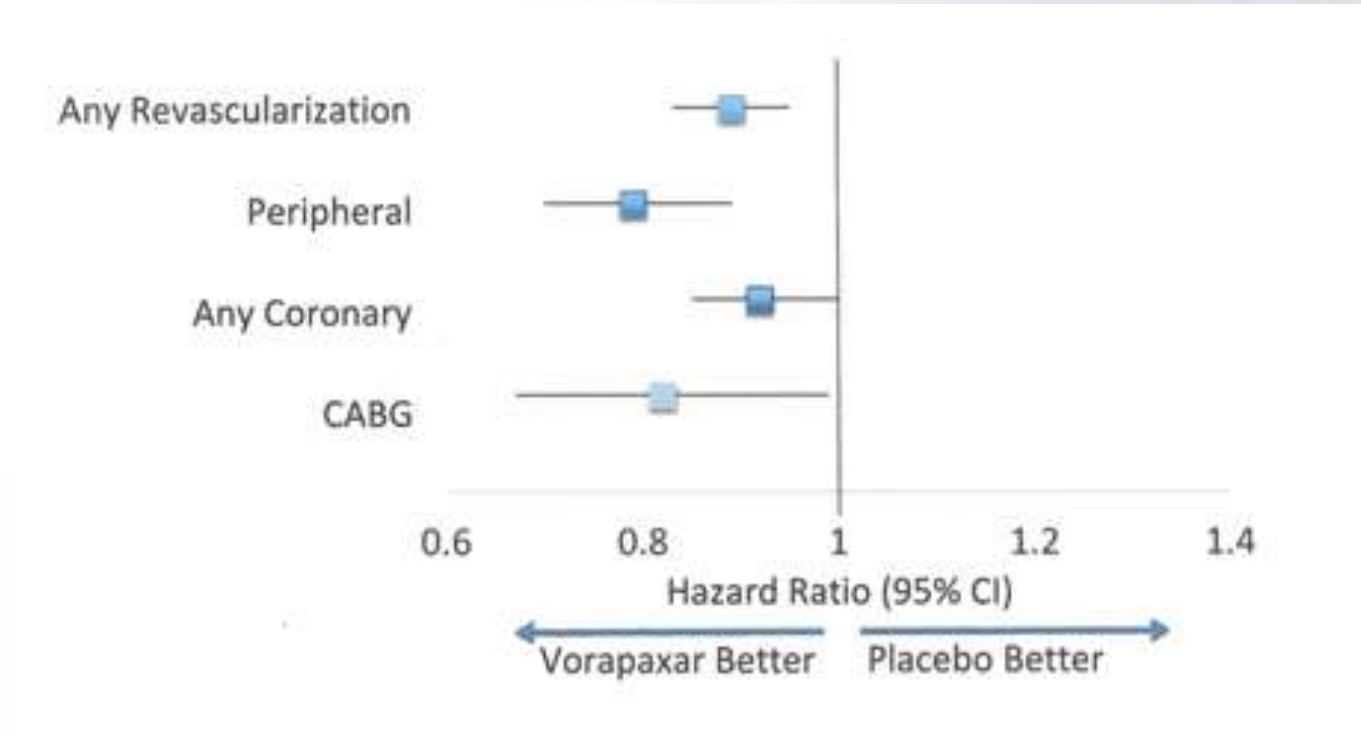


En pacientes con IAM reciente persiste una considerable variabilidad en la dosis de AAS utilizada para prevención secundaria. Sin considerar la dosis basal de AAS vorapaxar redujo el riesgo de eventos cardiovasculares mayores un 20%. El riesgo de sangrado no fue mayor con vorapaxar utilizando las dosis mayores de AAS. También se presentó otro subestudio con tienopiridinas en el que se demostró que el beneficio en la reducción de eventos, así como el riesgo de sangrado se mantuvo igual en pacientes que tomaban o no tienopiridinas y vorapaxar.



TRA2°P-TIMI50: Revascularización arterial en pacientes tratados con vorapaxar Vs placebo

26449 ptes tratados con vorapaxar 2,5 mg/24h Pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida, IAM, ictus (2 sem a 12 meses previos) o EAP/(ITB patológico o revascularización miembro)



In this secondary analysis from a large randomized placebo-controlled trial, vorapaxar significantly reduced all arterial revascularizations suggesting possible clinical relevance of antagonism of PAR-1 mediated effects on endothelial or smooth muscle cells, as well as platelets.



TRA2°P-TIMI50: Nuevos ictus isquémicos con vorapaxar Vs placebo

26449 ptes tratados con vorapaxar 2,5 mg/24h Pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida, IAM, ictus (2 sem a 12 meses previos) o EAP/(ITB patológico o revascularización miembro)

Figure A. First Ischemic Stroke by Treatment Group

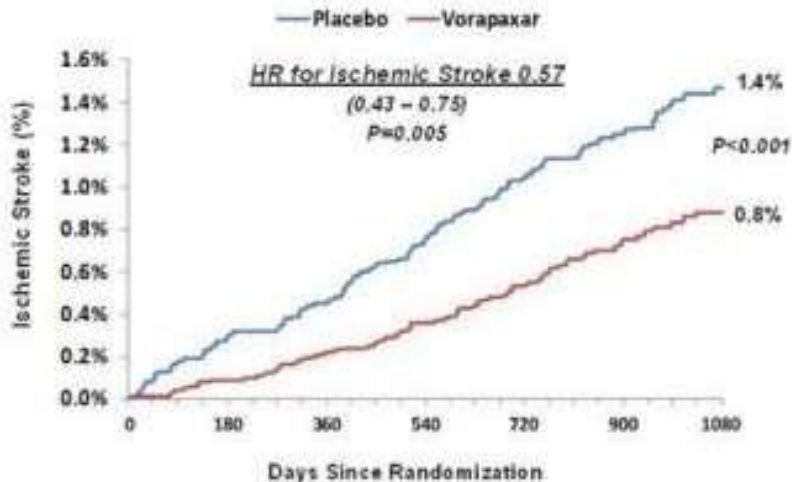
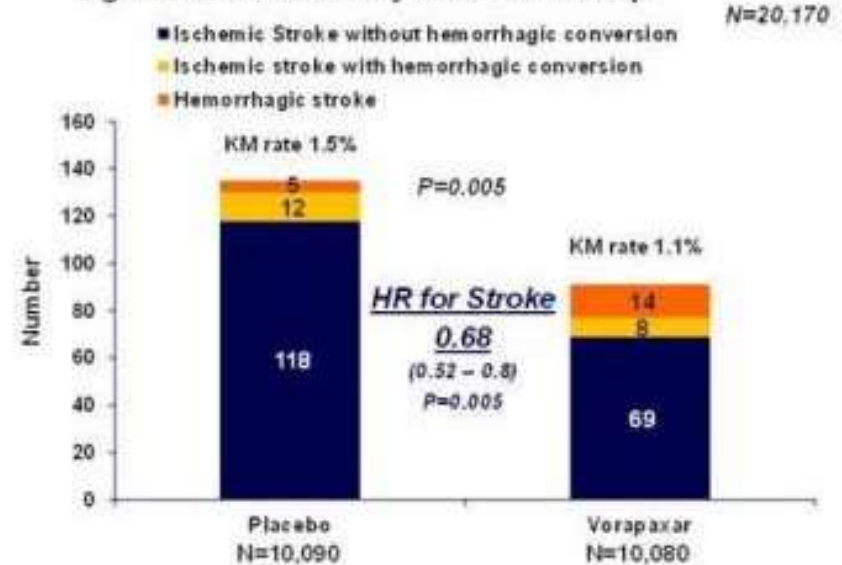


Figure B. First Stroke by Treatment Group



CONCLUSIONS: Vorapaxar reduces thrombotic events including ischemic stroke in stable patients with MI or PAD. There is no significant increase in the risk of hemorrhagic conversion or death in MI or PAD patients who experience a first ischemic stroke on vorapaxar. Hemorrhagic stroke is increased but all stroke is reduced.



Uso de antitrombóticos en prevención secundaria

- Estrategias de triple terapia con:
 - Inhibidores de factor X: **Rivaroxaban (ATLAS-TIMI51)**, Apixaban.
 - Inhibidores de factor II: Dabigatran
 - Inhibidores de receptor de la trombina (PAR-1): **Vorapaxar (TRACER y TRAP2P-TIMI50)**
- Importante balance riesgo-beneficio y beneficio neto debido al aumento de sangrado.
- Conveniente la estratificación de riesgo trombótico y de sangrado antes de iniciar un tratamiento.
- Se ha pedido la aprobación a la FDA de Rivaroxaban en base a los resultados del TIMI 51 y se ha pedido la aprobación de vorapaxar en base a los resultados del TIMI 50