

Inhibidores directos de la trombina en el intervencionismo coronario percutáneo. Bivalirudina

Ángel Cequier, Jaume Maristany, Joan-Antoni Gómez-Hospital, Emili Iráculis, Francesc Jara y Enric Esplugas

Unidad de Cardiología Intervencionista. Servicio de Cardiología. IDIBELL. Hospital Universitario de Bellvitge. Universidad de Barcelona. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Los fármacos anti-trombóticos siguen teniendo un papel determinante en la realización del intervencionismo coronario percutáneo (ICP) debido a que, durante dichos procedimientos, el vaso tratado se expone a una situación de un riesgo trombótico muy elevado. Sin embargo, el fármaco anti-trombótico más utilizado, la heparina, tiene una serie de limitaciones importantes. Los inhibidores directos de la trombina (IDT), por su mecanismo de interacción directa con el centro activo de la molécula de trombina y debido a su efecto antiagregante plaquetario, ofrecen potenciales ventajas adicionales sobre la heparina.

En un metaanálisis en el que se evaluaron la eficacia y la seguridad de los IDT en comparación con la heparina en pacientes con síndromes coronarios agudos se documentó que el tratamiento con IDT se asociaba con una reducción significativa del 8% en la incidencia de muerte o infarto a los 30 días, en comparación con la heparina. La reducción fue más marcada en los pacientes en los que se realizó un ICP dentro de las primeras 72 h post-aleatorización.

Entre los distintos IDT, la bivalirudina es el fármaco sobre el que hay un volumen de información más importante y consistente. El estudio REPLACE-2 definió el papel de la bivalirudina en pacientes con ICP. En dicho estudio se analizó de forma aleatorizada la eficacia de la bivalirudina y los inhibidores de los receptores de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa con indicación de rescate en comparación con la heparina junto con la administración sistemática de inhibidores de la GP IIb/IIIa. No se observaron diferencias significativas entre los 2 grupos de tratamiento para la variable principal combinada (el 10,0% en los pacientes asignados a heparina más inhibidores de la GP IIb/IIIa y el 9,2% en los pacientes asignados a bivalirudina; $p = \text{NS}$) ni para la variable triple compuesta de eventos isquémicos (el 7,6 frente al 7,1%; $p = \text{NS}$). El estudio cumplió el criterio preespecificado de no inferioridad de la bivalirudina en comparación con la administración sistemática de heparina más inhibidores de la GP IIb/IIIa.

Un hallazgo consistente en todos los estudios realizados con bivalirudina es la reducción en la incidencia de complicaciones hemorrágicas en comparación con los diferentes regímenes de heparina que han sido evaluados.

En el estudio ACUITY, 13.819 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCA-SEST) de riesgo moderado o alto fueron aleatorizados a 3 grupos de tratamiento: a) heparina no fraccionada o de bajo peso molecular asociada sistemáticamente con inhibidores de la GP IIb/IIIa; b) bivalirudina más inhibidores de la GP IIb/IIIa también de forma sistemática, y c) bivalirudina aislada como monoterapia. Al analizar la incidencia de eventos clínicos compuestos a los 30 días se documentó una reducción significativa en los pacientes asignados a monoterapia con bivalirudina en comparación con los pacientes asignados a heparina más inhibidores de la GP IIb/IIIa o bivalirudina más inhibidores de la GP IIb/IIIa (el 10,1 frente al 11,8 frente al 11,7%, respectivamente; $p < 0,0001$). La tasa de eventos isquémicos no mostró diferencias significativas entre los 3 grupos de aleatorización, mientras que la incidencia de sangrado mayor estuvo significativamente reducida en el grupo de monoterapia con bivalirudina. En el estudio ACUITY se realizó una subaleatorización para determinar la estrategia más adecuada del momento de la administración de los inhibidores de la GP IIb/IIIa (administración sistemática inicial en comparación con retrasar su administración hasta el momento del cateterismo). La incidencia de eventos clínicos netos compuestos a los 30 días fue similar entre ambos grupos de subaleatorización, sin diferencias en la tasa de eventos isquémicos.

En conclusión, teniendo en cuenta el similar grado de protección en la reducción de eventos isquémicos y su reducción en el riesgo hemorrágico, la bivalirudina puede ser considerada como un tratamiento anticoagulante de elección en los pacientes con ICP en los que se contempla la administración de heparina junto con inhibidores de la GP IIb/IIIa de forma sistemática. Asimismo, el beneficio clínico recientemente documentado de la bivalirudina en los pacientes con SCASEST tratados inicialmente de forma invasiva puede condicionar una modificación en las estrategias actuales de actuación y de tratamiento de estos pacientes.

Palabras clave: Heparina. Bivalirudina. Inhibidores directos de la trombina. Intervencionismo coronario percutáneo. Inhibidores de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa.

Correspondencia: Dr. A. Cequier.

Unidad de Cardiología Intervencionista. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Bellvitge.

Feixa Llarga. s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Correo electrónico: acequier@csub.scs.es

ABREVIATURAS

GP IIb/IIIa: inhibidores de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa.
 ICP: intervencionismo coronario percutáneo.
 IDT: inhibidores directos de la trombina.
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST.
 TIH: trombocitopenia inducida por heparina.

Direct Thrombin Inhibitors in Percutaneous Coronary Intervention. Bivalirudin

Antithrombotic drugs continue to play a vital role during percutaneous coronary intervention (PCI) because the vessel undergoing treatment is exposed to a highly thrombotic environment. However, the most commonly used antithrombotic drug, heparin, has significant drawbacks. In contrast, because they interact directly with the active site on the thrombin molecule and because they inhibit platelet aggregation, direct thrombin inhibitors (DTIs) have a number of advantages over heparin.

A meta-analysis of the efficacy and safety of DTIs in patients with acute coronary syndrome showed that, compared to heparin, DTIs were associated with a significant reduction, of 8%, in the rate of death or myocardial infarction at 30 days. The reduction was most marked in patients who underwent PCI in the first 72 hours after randomization.

Of the different types of DTI, bivalirudin is the drug about which the most substantial and consistent volume of information is available. The REPLACE-2 study determined the role of bivalirudin in patients undergoing PCI. The study was a randomized comparison of the efficacy of bivalirudin plus a glycoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) inhibitor given as rescue therapy with that of heparin plus routine administration of a GP IIb/IIIa inhibitor. No significant difference between the two treatment arms was observed for the primary composite end-point (10.0% in patients assigned to heparin plus a GP IIb/IIIa inhibitor vs 9.2% in patients assigned to bivalirudin; $P=ns$) or in the triple composite ischemic event end-point (7.6% vs 7.1%; $P=ns$). The study results satisfied stipulated criteria for the non-inferiority of bivalirudin to heparin plus a routine GP IIb/IIIa inhibitor. One consistent finding in all studies of bivalirudin is that fewer hemorrhagic complications occur than with the various heparin regimens evaluated.

In the ACUITY study, 13,819 moderate- or high-risk patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI) were randomized to three treatment arms: *a*) unfractionated or low-molecular-weight heparin plus a routine GP IIb/IIIa inhibitor; *b*) bivalirudin plus a routine GP IIb/IIIa inhibitor; and *c*) bivalirudin monotherapy. At 30 days, the composite rate of clinical events was significantly lower in patients randomized to bivalirudin monotherapy than in those who received heparin plus a

routine GP IIb/IIIa inhibitor or bivalirudin plus a GP IIb/IIIa inhibitor (10.1% vs 11.8% vs 11.7%, respectively; $P<.0001$). There was no significant difference between the three treatment arms in the rate of ischemic events, whereas the incidence of major bleeding was significantly lower in the bivalirudin monotherapy group. As part of the ACUITY study, subgroup randomization was carried out to determine the most appropriate timing for GP IIb/IIIa inhibitor administration (i.e., routine initial administration compared with delaying administration until catheterization). The composite rates of clinical events at 30 days were similar in the two subgroups, with no difference in the rate of ischemic events.

In conclusion, since bivalirudin gives a similar degree of protection against ischemic events and reduces the risk of bleeding, the drug may be regarded as the drug of choice for anticoagulant therapy in patients undergoing PCI in whom the administration of heparin plus a routine GP IIb/IIIa inhibitor is being considered. Moreover, the recently reported clinical advantages of bivalirudin in patients with NSTEMI who were undergoing early invasive treatment could lead to a change in current treatment strategies used in these patient.

Key words: *Heparin. Bivalirudin. Direct thrombin inhibitors. Percutaneous coronary intervention. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors.*

INTRODUCCIÓN

Los procedimientos de intervencionismo coronario percutáneo (ICP), debido a su particular mecanismo de acción, exponen al vaso tratado a una situación de un riesgo trombótico muy elevado. La acción mecánica de la dilatación y la posterior implantación de *stents* provocan denudación endotelial, desestructuración de la pared y roturas de placa, que desencadenan fenómenos de adhesión, activación y agregación plaquetaria que pueden llegar a producir una oclusión trombótica coronaria.

Papel de la trombina en la trombogénesis

La trombogénesis es un proceso multifactorial complejo. En el lugar de la lesión, espontánea o provocada mecánicamente, el factor tisular es liberado y expuesto a la sangre circulante, lo que activa la coagulación y produce la generación de trombina^{1,2}. La trombina tiene un papel determinante en los fenómenos de trombosis debido a una serie de funciones: *a*) produce activación plaquetaria, lo que contribuye a la formación de un trombo rico en plaquetas; *b*) convierte el fibrinógeno en filamentos de fibrina, que mantienen el trombo cohesionado; *c*) amplifica la coagulación, mediante la activación de los factores V y VIII, los cuales estimulan a su vez la generación adicional de trombina^{1,3}, y

d) estabiliza el trombo mediante la activación del factor XIII, que provoca la creación de enlaces cruzados entre moléculas de fibrina, así como entre fibrina y a-2-antiplasmina¹. Por tanto, la generación no regulada de trombina puede ser un importante desencadenante de eventos isquémicos coronarios. Estos aspectos justifican que los fármacos antitrombóticos sigan teniendo un papel central y determinante en la realización de procedimientos de ICP.

Limitaciones de la heparina

El fármaco antitrombótico utilizado de forma más generalizada en el tratamiento de los pacientes en los que se realiza un ICP es la heparina. Sin embargo, la heparina tiene una serie de limitaciones: *a)* la unión de la heparina al endotelio y a las proteínas plasmáticas es no específica y reduce la cantidad de heparina activa disponible^{4,5}; *b)* la heparina actúa uniéndose a la antitrombina y potenciando su capacidad para inhibir la trombina, por lo que la inhibición de la trombina es indirecta y depende de la disponibilidad de la antitrombina⁶; *c)* el complejo resultante heparina-antitrombina es incapaz de inhibir la trombina que se adhiere al trombo y de inactivar al factor Xa unido a la superficie de las plaquetas, por lo que las plaquetas se siguen activando y potenciando el proceso de coagulación^{7,8}; asimismo, el factor Xa, en combinación con el factor Va, convierte la protrombina en trombina, lo que incrementa la cantidad de trombina disponible para unirse a la fibrina; *d)* debido a su estructura, mecanismo de acción y perfil de uniones inespecíficas, la heparina tiene una respuesta anticoagulante impredecible^{7,9}; *e)* la heparina se une a los receptores de la GP IIb/IIIa de las plaquetas, donde desencadena un proceso de señalización que incrementa la unión del fibrinógeno e induce la expresión adicional de receptores GP IIb/IIIa¹⁰, y *f)* el factor plaquetario 4, liberado por las plaquetas durante el proceso de coagulación, tiene una elevada afinidad por la heparina y puede afectar negativamente a su disponibilidad⁷. La heparina interactúa con el factor 4 plaquetario para formar anticuerpos que puedan provocar agregación plaquetaria e incremento de su destrucción, lo que contribuye al desarrollo de trombocitopenia inducida por la heparina (TIH) y/o STTIH¹¹.

INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA

Los inhibidores directos de la trombina (IDT) son unos fármacos con un mecanismo de acción independiente de la antitrombina y que interaccionan directamente con la molécula de trombina, inhibiendo tanto la actividad de la trombina circulante en plasma como la de la trombina unida a fibrina. Asimismo, la activación y adhesión plaquetaria favorecidas por la trombina quedan inhibidas por la acción antiagregante directa de los IDT¹².

Mecanismos de acción

Los fármacos que actúan mediante la inhibición indirecta (heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular, fondaparinux) o directa (IDT) de la trombina deben su acción al bloqueo de una o varias de 3 áreas de ésta (fig. 1): *a)* el centro activo, al que se deben sus efectos procoagulantes; *b)* el exocito 1, que es un punto de unión a varios sustratos (como la fibrina), lo que permite una correcta orientación de éstos en relación con el centro activo, y *c)* el exocito 2, punto de unión para la heparina y el complejo heparina-antitrombina¹³⁻¹⁵.

En ausencia de heparina, la tasa de inactivación de la trombina por la antitrombina es relativamente baja. Sin embargo, la heparina induce un cambio conformacional en la antitrombina, formando el complejo heparina-antitrombina, que se une irreversiblemente a la trombina e inhibe su centro activo. Por tanto, el efecto anticoagulante de la heparina deriva de su capacidad para formar el complejo trombina-antitrombina-heparina. Adicionalmente, la heparina tiene capacidad para unirse a la fibrina y puede actuar como un puente entre la fibrina y la trombina en el exocito 2. Dado que la trombina también se une a la fibrina por el exocito 1, el complejo fibrina-heparina-trombina no puede ser inactivado por el complejo heparina-antitrombina, ya que el exocito 2 está unido al complejo fibrina-heparina¹⁶.

El mecanismo de acción de los IDT es independiente de la antitrombina y su inhibición se debe a su interacción directa con el centro activo de la molécula de trombina. En consecuencia, los IDT pueden inhibir tanto la actividad de la trombina circulante en el plasma como la unida a fibrina, sobre la cual el complejo heparina-antitrombina tiene escasa actividad (fig. 1). Adicionalmente, los IDT tienen un efecto antiagregante plaquetario, teniendo en cuenta que la trombina favorece la activación y adhesión plaquetaria, estimula la expresión de receptores de la GP IIb/IIIa y la producción de P-selectina y ligando CD40^{4,13}.

Características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los inhibidores directos de la trombina

En relación con su mecanismo de acción, hay 2 clases de IDT: *a)* IDT univalentes (argatroban, melagatran, ximelagatran y dabigatran), que únicamente antagonizan el centro activo de la trombina, y *b)* los IDT bivalentes (hirudina, desirudina, lepirudina, bivalirudina), que se unen tanto al centro activo como al exocito 1^{4,13,16}.

Inhibidores directos de la trombina univalentes

El argatroban es un péptido heterocíclico sintético con una vida media de 45 min y de administración in-

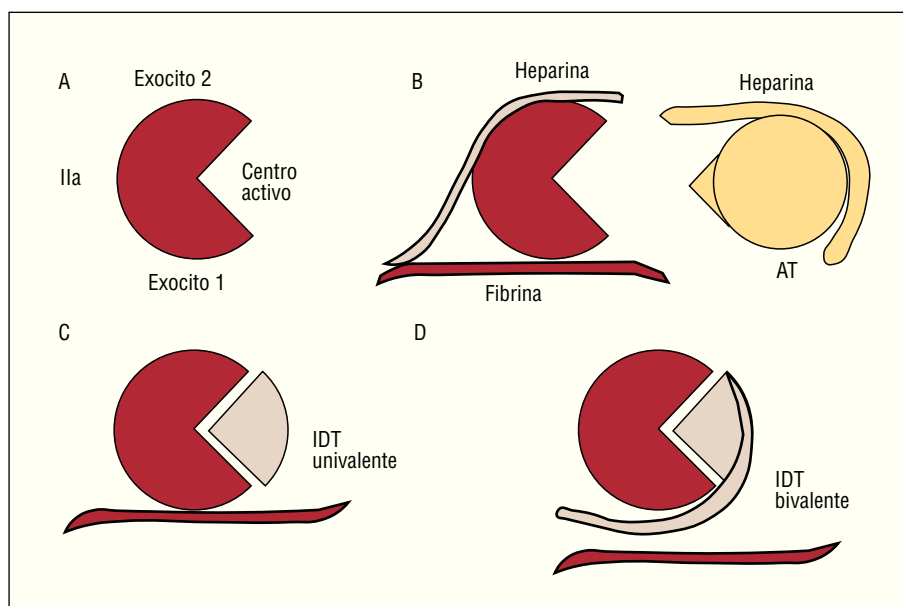


Fig. 1. Descripción esquemática de la interacción de la trombina con el complejo heparina-antitrombina y de la trombina con los inhibidores directos de la trombina univalentes y bivalentes. A: La trombina (IIa) interacciona con los agentes antitrombóticos por tres puntos: a) el centro activo o catalítico; b) el exocito 1, punto de unión a otras moléculas como la fibrina y otros sustratos, que permiten una buena orientación de éstos hacia el centro activo, y c) el exocito 2, el sitio de unión de los inhibidores indirectos de la trombina (complejo heparina-antitrombina). B: La heparina puede unirse a la fibrina y a la trombina (exocito 2), formando el complejo fibrina-heparina-trombina, que compete con el complejo heparina-antitrombina, lo que explica la escasa actividad de la heparina para antagonizar la trombina unida al trombo. C: Los IDT univalentes (argatroban) antagonizan la trombina uniéndose a su centro activo. D: Los IDT bivalentes (bivalirudina) antagonizan la trombina uniéndose a su centro activo y al exocito 1. AT: antitrombina; IDT: inhibidor directo de la trombina; IIa: trombina.

travenosa. Se metaboliza enteramente en el hígado¹⁶. Su uso está aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina¹⁷. El dabigatran, de administración oral, tiene eliminación renal. Se ha evaluado únicamente en fase 2 para la profilaxis de la trombosis venosa profunda¹⁸. Su uso clínico actualmente no está aprobado. El melagatran se administra por vía intravenosa o subcutánea y tiene una vida media de 2-3 h. El ximelagatran es un profármaco de melagatran y se administra por vía oral, con una vida media de 3-5 h. El ximelagatran, solo o en combinación con melagatran, se ha ensayado como tratamiento crónico en pacientes coronarios o como alternativa a la warfarina en la fibrilación auricular crónica o en la profilaxis de la trombosis venosa^{16,19-22}. Aunque los resultados preliminares fueron prometedores, se asociaron con grados importantes de hepatotoxicidad¹⁶.

Inhibidores directos de la trombina bivalentes

La hirudina, el inhibidor de trombina más potente que existe, se aisló originalmente de la saliva de sanguijuela y es el prototipo de IDT. Se une de forma irreversible a la trombina. Las hirudinas recombinantes, desirudina y lepirudina, son potentes antitrombóticos de eliminación renal, por lo que en caso de in-

suficiencia renal es necesario ajustar la dosis y controlar estrictamente su efecto. La desirudina está aprobada en Estados Unidos para la profilaxis de la trombosis venosa profunda y la lepirudina, para el tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina^{16,23}.

La bivalirudina es un péptido sintético de 20 aminoácidos derivado de la hirudina y sobre la que hay una amplia experiencia clínica. Es un inhibidor directo y específico de la trombina, que se une tanto a la zona catalítica como al lugar exterior de fijación de aniones de la trombina libre o unida al trombo. Bloquea de forma reversible el centro activo de la trombina a través de su segmento N-terminal y el exocito 1 por el segmento C-terminal. La unión de la bivalirudina a la trombina y, por tanto, su actividad, es reversible, puesto que la trombina escinde lentamente el enlace Arg3-Pro4 de la bivalirudina, lo que tiene como resultado la recuperación de la función del centro activo de la trombina²⁴. Por tanto, la bivalirudina actúa inicialmente como un complejo inhibidor no competitivo de la trombina, pero cambia con el tiempo y se convierte en un inhibidor competitivo que permite que las moléculas de trombina, en un principio inhibidas, puedan actuar con otros sustratos e intervenir en la coagulación si es necesario^{4,25}.

La bivalirudina no es neutralizada por los productos de la reacción de liberación de las plaquetas. En procedimientos de ICP se recomienda su administración por vía intravenosa con un bolo inicial de 0,75 mg/kg seguida de una perfusión de 1,75 mg/kg/h. Su actividad anticoagulante es dosis dependiente, se alcanza con rapidez y permanece estable durante la infusión (tabla 1). Se distribuye fundamentalmente en el espacio intravascular y no se une a las proteínas plasmáticas. La bivalirudina prolonga el tiempo de trombo-plastina parcial activada, el tiempo de trombina y el tiempo de protrombina. Sus efectos farmacodinámicos pueden valorarse con medidas del tiempo de coagulación activado (TCA). El valor de TCA se correlaciona con la dosis y con la concentración plasmática del fármaco. Su metabolismo es fundamentalmente por proteólisis, aunque en un 20% se elimina por vía renal. Es necesario ajustar la dosis de la perfusión (no la del bolo) en pacientes con insuficiencia renal moderada (1,4 mg/kg/h) o severa (1,0 y 0,25 mg/kg/h en pacientes en hemodiálisis). En pacientes ancianos, los ajustes de dosis deben realizarse en relación con la función renal. Aunque no hay un antídoto para la bivalirudina, es rápidamente aclarada del plasma y tiene una vida media de 25 min (tabla 1). No hay evidencia de interacción farmacodinámica con aspirina, tienopiridinas (clopidogrel, ticlopidina) e inhibidores de la GP IIb/ IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatida)²⁵.

EFICACIA CLÍNICA DE LOS INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA

Considerando las ventajas comentadas de los IDT sobre la heparina y su mecanismo de acción, estos fármacos han sido evaluados clínicamente como anti-trombóticos, tanto en pacientes con síndromes coronarios agudos como en la realización de procedimientos de ICP.

Metaanálisis de la eficacia de los inhibidores directos de la trombina en pacientes con síndromes coronarios agudos

Recientemente se ha publicado un metaanálisis en el que se evaluaron 11 estudios aleatorizados en fase III que analizaron la eficacia y la seguridad de los IDT en comparación con la heparina en pacientes con síndromes coronarios agudos²⁶. Dos estudios incluyeron a pacientes en los que se recomendaba la indicación de efectuar ICP inicialmente y 9 estudios incluyeron a pacientes con síndromes coronarios agudos con y sin elevación de ST en los que no se planteaba la realización de ICP precoz. Los IDT que se analizaron fueron argatroban, bivalirudina, efegatran, hirudina e inogatran, y la duración del tratamiento osciló entre 48 y 168 h. En la evaluación conjunta, el tratamiento con

TABLA 1. Principales diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre heparina y bivalirudina

	Heparina	Bivalirudina
Unión a proteínas plasmáticas	Elevada	No
Variabilidad dosis-respuesta	Elevada	Escasa
Control actividad	Necesario y frecuente	Sólo en casos especiales
Semivida	90 min	25 min
Actividad plaquetaria	Puede aumentarla	Puede inhibirla
Antídoto	Sí (sulfato de protamina)	No, pero semivida breve
Potencial inducción trombocitopenia	Sí	No
Inhibición trombina fijada a trombo	Escasa	Elevada
Ajuste de dosis en insuficiencia renal	No	Sí

IDT se asoció con una reducción significativa del 8% en la incidencia de muerte o infarto a los 30 días en comparación con la heparina (el 7,4 frente al 8,2%; *odds ratio* [OR] = 0,92; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,84-0,99)²⁷. Se documentó una reducción en la tasa de muerte o infarto con hirudina y bivalirudina, pero no con los inhibidores univalentes. En comparación con la heparina, mientras que la hirudina se asociaba con un incremento en el riesgo de sangrados mayores, la tasa de éstos estaba reducida con la bivalirudina²⁶.

Inhibidores directos de la trombina en la realización de intervencionismo coronario agudo

Aunque tanto la hirudina como la bivalirudina han sido evaluadas en pacientes con ICP, sólo la bivalirudina ha sido analizada extensamente en la práctica actual. Los primeros estudios de fase II que comparaban la hirudina con la heparina sugerían una reducción en la incidencia de eventos isquémicos entre los pacientes que habían sido tratados con hirudina^{28,29}. Sin embargo, el Helvetica Trial, aunque objetivaba una tendencia hacia una menor tasa de eventos isquémicos precoces, no demostró una reducción significativa en la incidencia de reestenosis, objetivo primario del estudio³⁰. No se han efectuado nuevos estudios para valorar el papel de la hirudina en los procedimientos contemporáneos de ICP.

Los datos de la utilidad del argatroban en el ICP son limitados. Lewis et al³¹ analizaron su uso en 91 pacientes con trombocitopenia inducida por heparina en los que se realizó un ICP. No se documentaron muertes, pero la tasa de infarto de miocardio o necesidad de revascularización urgente fue del 7,7%. El argatroban se ha mostrado eficaz como tratamiento de rescate en pa-

cientes con TIH que desarrollan trombosis intraprocedimiento³². En modelos animales ha mostrado una reducción en el desarrollo de reestenosis³³.

Metaanálisis de la eficacia de los inhibidores directos de la trombina en pacientes con síndromes coronarios agudos en los que se realiza un intervencionismo coronario percutáneo precoz

Recientemente se ha publicado un metaanálisis extraído de la base de datos del DTI Trialist's Collaborative Group en el que se ha evaluado la eficacia de los IDT en comparación con la heparina en pacientes con SCA en los que se realiza un ICP precoz. Los estudios aleatorizados que han sido analizados habían incluido a un total de 35.970 pacientes³⁴. En los pacientes en los que se realizó un ICP dentro de las primeras 72 h postaleatorización, la tasa de muerte o reinfarto fue del 9,5% en los pacientes asignados a los IDT y del 13,8% en los pacientes que recibieron heparina (OR = 0,64; IC del 95%, 0,41-0,85). La diferencia fue debida principalmente a una reducción significativa en la tasa de infartos de miocardio en los pacientes tratados con los IDT. Las curvas de supervivencia de la variable combinada de muerte e infarto divergen muy inicialmente y persisten separadas durante el primer mes de seguimiento. Asimismo, la incidencia de hemorragias mayores fue significativamente menor en los pacientes aleatorizados a los IDT en comparación con los pacientes asignados a heparina (el 2,61 frente al 7,49%; $p < 0,0001$).

BIVALIRUDINA COMO TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO EN EL INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO

La bivalirudina es el único IDT sobre el que hay un importante y consistente volumen de información en relación con su utilización en el ICP. Sin embargo, su implantación ha tenido una particular evolución. En 1994, el desarrollo de la bivalirudina fue interrumpido por el fabricante debido a un análisis inicial económicamente desfavorable al ser comparada con la heparina en pacientes con ICP. Tres aspectos condicionaron posteriormente su reevaluación: *a)* se consiguió un proceso de fabricación menos costoso; *b)* el producto fue adquirido por un nuevo patrocinador, y *c)* un reanálisis del estudio original mostró resultados más favorables para la bivalirudina.

El estudio BAT (Bivalirudin Angioplasty Trial) fue un estudio aleatorizado, doble ciego que incluyó a pacientes con angina inestable o angina postinfarto a los que se practicó una angioplastia convencional en los que se compararon la heparina y la bivalirudina³⁵. En un primer análisis ($n = 4.098$), los pacientes asignados a bivalirudina mostraron una menor incidencia de sangrado (el 3,8 frente al 9,8%; $p < 0,01$), aunque no se

observaron diferencias en el objetivo principal del estudio que analizaba el combinado de muerte, infarto de miocardio, oclusión coronaria aguda o deterioro clínico de origen cardíaco (el 11,4 frente al 12,2%). Los resultados del estudio completo fueron posteriormente reanalizados por intención de tratamiento ($n = 4.312$ pacientes), incluida la aparición de necrosis miocárdica posprocedimiento (en lugar de la variable angiográfica) como uno de los objetivos finales³⁶. En este reanálisis, el grupo de pacientes que recibió bivalirudina, comparado con el grupo de heparina, mostró una reducción en el riesgo de muerte, infarto de miocardio y revascularización a los 7 días (el 6,2 frente al 7,9%; $p = 0,039$), 90 días y 6 meses (fig. 2).

En el estudio CATCHET, 268 pacientes en los que se realizó un ICP fueron aleatorizados para recibir heparina más abciximab o a 3 estrategias secuenciales de bivalirudina (con abciximab sistemático, con abciximab de rescate o a dosis reducida de bivalirudina junto con abciximab de rescate)³⁷. Aunque cada estrategia de bivalirudina se asoció con una reducción en el combinado de muerte, infarto de miocardio, revascularización o sangrado a los 7 días (fig. 2), el mayor beneficio se documentó en la estrategia en la que se asociaban la bivalirudina y el abciximab de rescate.

El estudio REPLACE-1 analizó la eficacia de la bivalirudina respecto a la heparina en 1.056 pacientes en los que se realizó un ICP³⁸. La indicación de inhibidores de la GP IIb/IIIa fue realizada a discreción de los investigadores. No se observaron diferencias entre los 2 grupos de aleatorización respecto a la incidencia de muerte, infarto de miocardio y revascularización. La tasa de sangrado fue similar (fig. 2).

En el estudio REPLACE-2, 6.010 pacientes en los que se realizó un ICP electivo o urgente fueron aleatorizados para recibir heparina no fraccionada junto con inhibidores de la GP IIb/IIIa administrados sistemáticamente, en comparación con bivalirudina y la administración de inhibidores de la GP IIb/IIIa sólo con indicación de rescate (en situación de riesgo elevado o en presencia de complicaciones). La comparación entre ambos grupos de tratamiento se estableció bajo un diseño preespecificado de no inferioridad. La variable principal del estudio fue un compuesto cuádruple de la incidencia a los 30 días de muerte, infarto de miocardio, revascularización urgente y hemorragia mayor. La variable secundaria isquémica estuvo compuesta de la incidencia de muerte, infarto de miocardio o revascularización urgente a los 30 días³⁹. Todos los pacientes fueron pretratados con aspirina y la mayoría, conjuntamente con clopidogrel. Sólo un 7,2% de los pacientes asignados al grupo de bivalirudina recibió conjuntamente un inhibidor de la GP IIb/IIIa con indicación de rescate. El estudio REPLACE-2 documentó que no se observaron diferencias significativas entre los 2 grupos de tratamiento para la variable principal cuádruple (el 10,0% en los pacientes asignados a heparina más inhi-

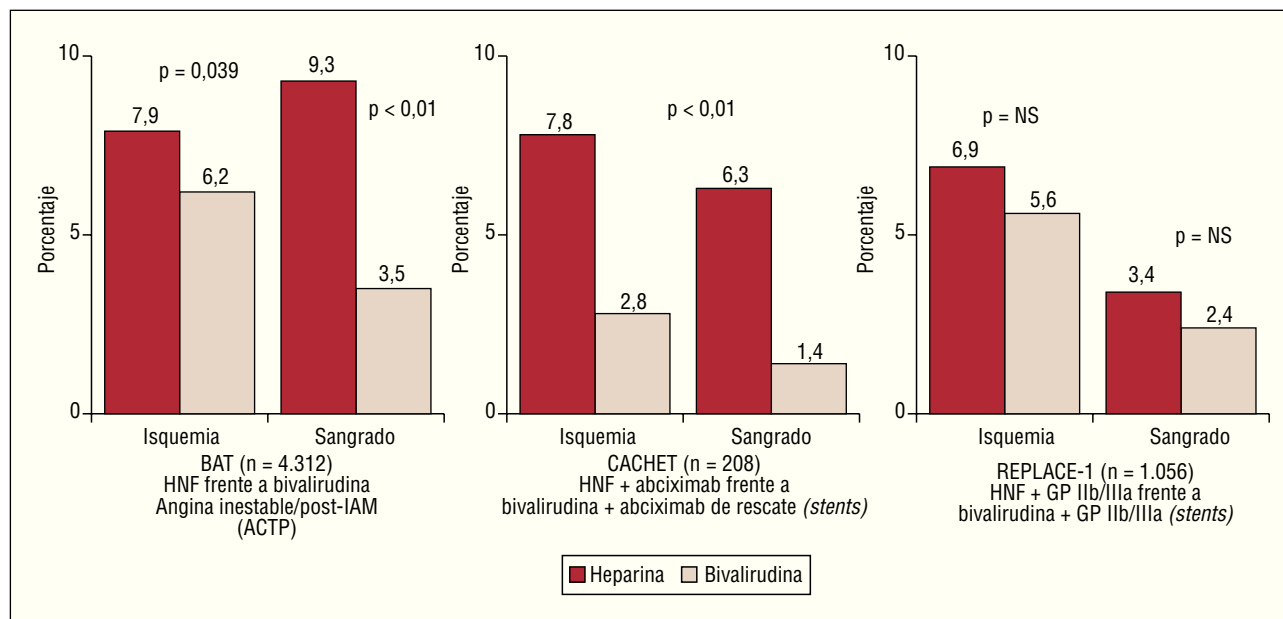


Fig. 2. Incidencia de eventos isquémicos y tasas de sangrado a los 30 días en 3 estudios (estudio BAT, estudio CATCHET y estudio REPLACE-1) en los que se analizó la eficacia de la bivalirudina respecto a diferentes estrategias de tratamiento con heparina. ACTP: angioplastia convencional con balón; GP IIb/IIIa: inhibidores de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa; HNF: heparina no fraccionada; IAM: infarto agudo de miocardio.

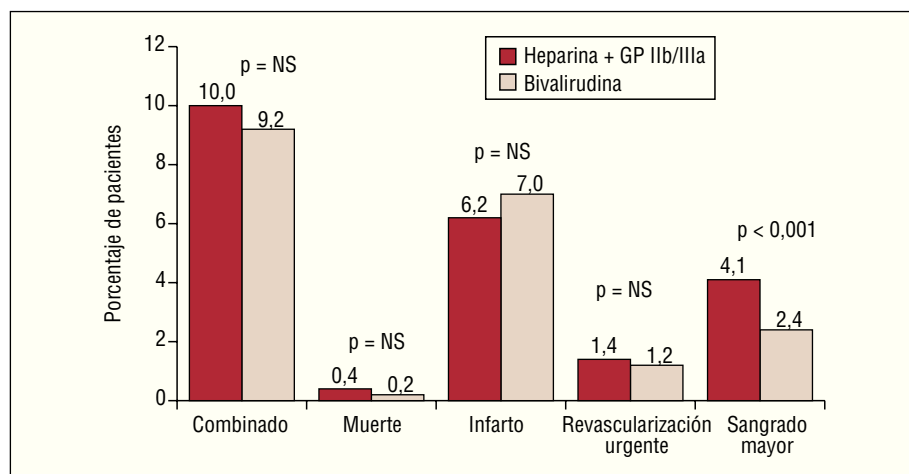


Fig. 3. Estudio REPLACE-2 a los 30 días. Incidencia de la variable principal combinada (muerte, infarto, revascularización urgente y sangrado mayor) eventos isquémicos individuales y tasas de sangrado mayor entre los 2 grupos de aleatorización. El estudio cumplió el criterio preespecificado de no inferioridad de la bivalirudina en comparación con la heparina junto con la administración sistemática de inhibidores de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa).

bidores de la GP IIb/IIIa y el 9,2% en los pacientes asignados a bivalirudina; p = NS) (fig. 3) ni para la variable triple compuesta de eventos isquémicos (el 7,6 frente al 7,1%; p = NS), cumpliendo el criterio preespecificado de no inferioridad de la bivalirudina en comparación con la heparina más inhibidores de la GP IIb/IIIa sistemáticos. Se observó una reducción significativas en la incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores (el 2,4 frente al 4,1%; p < 0,001) y menores (el 13,4 frente al 25,7%; p < 0,001) para los pacientes tratados con bivalirudina en comparación con los pacientes tratados con heparina más GP IIb/IIIa (fig. 3). Los sangrados estuvieron relacionados

principalmente con el punto de acceso arterial. También la tasa de trombocitopenia fue significativamente inferior en el grupo de pacientes asignado a bivalirudina (el 0,7 frente al 1,7%; p < 0,001). En los pacientes asignados a bivalirudina se observó una tendencia no significativa durante el procedimiento hacia un incremento en el número de infartos agudos de miocardio sin onda Q de extensión moderada. Sin embargo, a los 6 meses de seguimiento no se documentaron diferencias significativas en las tasas acumuladas de la variable combinada isquémica³⁹. De manera adicional, a los 12 meses del procedimiento se detectó una tendencia estadísticamente no significativa hacia una reducción

de la mortalidad en los pacientes que habían sido asignados inicialmente a bivalirudina en comparación con los pacientes que habían recibido heparina e inhibidores de la GP IIb/IIIa (el 1,9 frente al 2,5%, respectivamente; $p = 0,16$). Esta tendencia hacia una reducción de la mortalidad con bivalirudina durante el seguimiento alcanzaba disminuciones estadísticamente significativas en pacientes de alto riesgo: ancianos (el 3,6 frente al 6,9%; $p = 0,039$), insuficiencia renal (el 4,5 frente al 9,4%; $p = 0,03$) y en los pacientes con síndromes coronarios agudos (el 1,5 frente al 2,6%; $p = 0,04$).

En un metaanálisis que incluía los estudios BAT, CACHET, REPLACE-1 y REPLACE-2 se ha documentado que, en comparación con los pacientes tratados con heparina ($n = 5.777$), los pacientes que recibieron bivalirudina ($n = 5.861$) mostraban reducciones significativas en la variable combinada de muerte, infarto de miocardio, revascularización y sangrado mayor (el 7,8 frente al 10,8%; $p < 0,001$), en la mortalidad (el 0,1 frente al 0,2%; $p = 0,049$), la revascularización urgente (el 2,2 frente al 2,7%; $p < 0,001$) y en la incidencia de sangrado mayor aislado (el 2,7 frente al 5,8%; $p < 0,001$). Las tasas de infarto de miocardio fueron del 4,5% en los pacientes con bivalirudina frente al 4,3% en los pacientes con heparina ($p = NS$)⁴⁰.

Eficacia de la bivalirudina en grupos particulares de pacientes

Se ha analizado el posible beneficio de la bivalirudina en diferentes subgrupos de pacientes. En un subanálisis del REPLACE-2 en pacientes diabéticos, la utilización de bivalirudina en comparación con la administración sistemática de heparina más inhibidores de la GP IIb/IIIa no mostraba diferencias en la evolución clínica inicial, con una reducción en las tasas de sangrados menores y una tendencia hacia una menor mortalidad al año de seguimiento⁴¹. Un metaanálisis de los estudios BAT, CACHET y REPLACE-1 ha evaluado el efecto de la bivalirudina en comparación con la heparina en la incidencia de eventos isquémicos y hemorrágicos en pacientes con insuficiencia renal en los que se realizó un ICP. La variable combinada de muerte, infarto de miocardio o revascularización urgente fue menos frecuente en el grupo de bivalirudina en comparación con el grupo de pacientes que recibió heparina (función renal normal, el 4,7 frente al 6,1%; insuficiencia renal leve, el 4,9 frente al 6,7%; moderada, el 5,7 frente al 7,7%; severa, el 8,1 frente al 11,8%). Cuando se consideró la variable combinada de muerte, infarto de miocardio, revascularización y sangrado, las diferencias fueron más marcadas (insuficiencia renal ligera del 6,2 frente al 12%; moderada del 9,5 frente al 17,2%, y severa del 9,1 frente al 23%)⁴². Un subanálisis del estudio REPLACE-2 en los

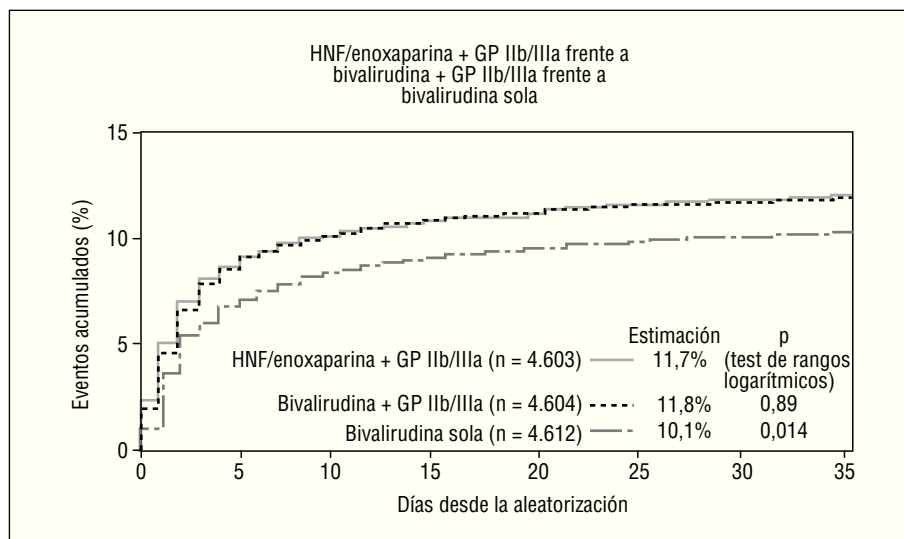
pacientes con insuficiencia renal moderada-severa documentó que, al principio, la mortalidad se encontraba significativamente reducida en los pacientes que habían sido asignados a bivalirudina, aunque a los 6 meses esta diferencia no alcanzaba la significación estadística⁴³. La bivalirudina ha sido evaluada en pacientes con ICP con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) con una baja incidencia de sangrados mayores. Las tasas de sangrado mayor fueron del 3,7% cuando se utilizaron dosis elevadas de bivalirudina y del 0% con la utilización de dosis convencionales, sin aparición de trombocitopenia con el procedimiento⁴⁴.

Consideraciones en el tratamiento con bivalirudina de pacientes en los que se realiza un intervencionismo coronario percutáneo

Un hallazgo consistente en los diferentes estudios realizados con bivalirudina es la reducción en la incidencia de complicaciones hemorrágicas en comparación a los diferentes regímenes de heparina con la que ha sido comparada. La monoterapia con bivalirudina se asoció con una reducción significativa en la incidencia de sangrado mayor en comparación con la heparina, tanto en el estudio BAT original como en el reanálisis posterior^{35,36}. En el estudio REPLACE-2, la incidencia de sangrado mayor se redujo un 41% en el grupo de bivalirudina en comparación con el de heparina e inhibidores de la GP IIb/IIIa administrados de manera sistemática³⁹. La proporción de pacientes que presentó sangrado gastrointestinal o que requirió transfusión estuvo también significativamente reducida. Debido a sus características farmacodinámicas específicas, la utilización de bivalirudina no precisa control del tiempo de coagulación, el tiempo de coagulación se normaliza antes y permite la extracción muy precoz de los introductores (a las 2 h de finalizar el procedimiento)^{1,45}. Estos aspectos reducen de forma importante uno de los principales factores asociados con la aparición de complicaciones hemorrágicas y facilitan la deambulación precoz.

Se ha analizado la diferencia en el coste económico que supondría la sustitución de la heparina más inhibidores de la GP IIb/IIIa por bivalirudina en las intervenciones coronarias percutáneas, considerando el componente adicional del tratamiento de las complicaciones. Al aplicar la información obtenida del estudio REPLACE 2, el coste del tratamiento antitrombótico durante el ingreso hospitalario se redujo 400 dólares por paciente al usar bivalirudina en comparación con el del grupo de heparina más inhibidores de la GP IIb/IIIa. Un estudio de minimización de costes realizado en nuestro país en pacientes con ICP sugiere un ahorro de 313 \$ por paciente tratado con bivalirudina.

Fig. 4. Estudio ACUITY. Curvas de Kaplan-Meier de eventos clínicos netos combinados (muerte, infarto, revascularización urgente y sangrado mayor) a los 30 días en los 3 grupos de aleatorización. La evolución más favorable se observa en los pacientes aleatorizados a bivalirudina como monoterapia aislada. GP IIb/IIIa: inhibidores de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa; HNF: heparina no fraccionada; NS: no significativo.



BIVALIRUDINA EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST. ESTUDIO ACUITY

El estudio ACUITY, cuyos resultados han sido presentados de forma preliminar recientemente⁴⁶, aporta una importante información en relación con el tratamiento antitrombótico en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) en los que se aplica una estrategia inicial preferentemente invasiva. En total, 13.819 pacientes con SCASEST de riesgo moderado o alto fueron incluidos. Todos los pacientes fueron pretratados con aspirina y la administración del clopidogrel se realizó en relación con la práctica local de cada centro participante. Los pacientes fueron aleatorizados a 3 grupos de tratamiento antitrombótico: a) heparina no fraccionada o de bajo peso molecular asociada sistemáticamente con inhibidores de la GP IIb/IIIa; b) bivalirudina más inhibidores de la GP IIb/IIIa también de forma sistemática, y c) bivalirudina aislada como monoterapia.

Al analizar la incidencia de eventos clínicos compuestos a los 30 días (primera variable principal que incluía muerte, infarto, revascularización y sangrado mayor), se documentó una reducción significativa en los pacientes asignados a monoterapia con bivalirudina en comparación con los pacientes asignados a heparina más inhibidores de la GP IIb/IIIa o a bivalirudina más inhibidores de la GP IIb/IIIa (el 10,1, 11,8 y 11,7%, respectivamente; $p < 0,0001$) (fig. 4). La tasa de eventos isquémicos al mes (segunda variable principal que incluía muerte, infarto o revascularización urgente) no mostró diferencias significativas entre los 3 grupos de aleatorización (el 7,8, 7,3 y 7,7%; $p = NS$). Por el contrario, la tasa de sangrado mayor (tercera variable principal) estuvo significativamente reducida en el grupo

de monoterapia con bivalirudina en comparación con los otros 2 grupos de aleatorización (el 3 frente al 5,7 frente al 5,3%; $p < 0,001$). La monoterapia con bivalirudina mostró, en comparación con la administración de heparina e inhibidores de la GP IIb/IIIa y con el tratamiento con bivalirudina más inhibidores de la GP IIb/IIIa, un mayor beneficio en la reducción de eventos clínicos combinados, y una mayor reducción en la tasa de sangrados con una eficacia similar (no inferior) en la incidencia de eventos isquémicos. El estudio ACUITY concluye que, en pacientes con SCASEST de riesgo moderado o alto en los que se realiza una estrategia invasiva inicial bajo tratamiento con inhibidores de la GP IIb/IIIa, la bivalirudina es un sustituto aceptable de la heparina no fraccionada o de bajo peso molecular. Sin embargo, comparada con la administración de heparina más inhibidores de la GP IIb/IIIa de manera sistemática o con la asociación de bivalirudina e inhibidores de la GP IIb/IIIa, la estrategia de monoterapia con bivalirudina condiciona un beneficio clínico combinado neto superior, con una supervivencia libre de eventos adversos aumentada a los 30 días.

En el estudio ACUITY se realizó una subaleatorización para determinar la estrategia más adecuada del momento de la administración de los inhibidores de la GP IIb/IIIa en esta población⁴⁷. En el momento de la inclusión, los pacientes fueron subaleatorizados para recibir una administración sistemática de inhibidores de la GP IIb/IIIa ya inicialmente o para retrasar la administración de los inhibidores de la GP IIb/IIIa hasta el momento de la realización del cateterismo y utilizarlos únicamente en los pacientes en los que se iba a realizar un ICP. Al analizar las diferentes variables principales se documentó que la incidencia de eventos clínicos netos compuestos a los 30 días fue similar entre ambos grupos de subaleatorización (el 11,7 frente al 11,7%), sin diferencias en la tasa de eventos isquémicos.

micos (el 7,1 frente al 7,9%; $p = \text{NS}$). Sólo la tasa de sangrados mayores estuvo significativamente aumentada en los pacientes que fueron aleatorizados para recibir la administración inicial de inhibidores de la GP IIb/IIIa en comparación con los pacientes que fueron asignados a recibir inhibidores de la GP IIb/IIIa más tardíamente y sólo si se realizaba en ellos un ICP (el 6,1 frente al 4,9%; $p = 0,009$).

Aunque los datos presentados del estudio ACUTY son preliminares, su diseño, las características y número de pacientes incluidos, así como las conclusiones obtenidas pueden modificar de forma determinante las estrategias de actuación sistemática y el tratamiento de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST.

CONCLUSIONES

Los fármacos antitrombóticos siguen teniendo un papel determinante en la realización del ICP como consecuencia de que durante dichos procedimientos el vaso tratado se expone a una situación de un riesgo trombótico muy elevado. Sin embargo, el fármaco antitrombótico más utilizado, la heparina, tiene una serie de limitaciones importantes. Los IDT, por su mecanismo de interacción directa con el centro activo de la molécula de trombina y debido a su efecto antiagregante plaquetario, ofrecen potenciales ventajas adicionales sobre la heparina. Entre los distintos IDT, la bivalirudina es el fármaco sobre el que un volumen de información es más importante y consistente. Teniendo en cuenta el similar grado de protección en la reducción de eventos isquémicos y su disminución en el riesgo hemorrágico, la bivalirudina puede ser considerada como un tratamiento anticoagulante de elección en los pacientes con ICP en los que se contempla la administración de heparina junto con inhibidores de la GP IIb/IIIa de forma sistemática. Asimismo, el beneficio clínico recientemente documentado de la bivalirudina en los pacientes con SCASEST tratados al inicio de forma invasiva puede condicionar una modificación en las estrategias actuales de actuación y de tratamiento de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Weitz JI, Bates SM. Beyond heparin and aspirin: new treatments for unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2000;160:749-58.
- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation.* 1995;92:657-71.
- Boersma E. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: special effects in selected patients? *Eur Heart J.* 2005;26:2354-5.
- Gurm HS, Bhatt DL. Thrombin, an ideal target for pharmacological inhibition: A review of direct thrombin inhibitors. *Am Heart J.* 2005;149:S43-53.

- Waller BF. Early and late morphologic changes in human coronary arteries after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol.* 1983;6:363-72.
- Bates SM, Weitz JI. Direct thrombin inhibitors for treatment of arterial thrombosis: potential differences between bivalirudin and hirudin. *Am J Cardiol.* 1998;82:P12-8.
- Weitz JI, Bates ER. Direct thrombin inhibitors in cardiac disease. *Cardiovasc Toxicol.* 2003;3:13-25.
- Soward AL, Essed CE, Serruys PW. Coronary arterial findings after accidental death immediately after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 1985;56:794-5.
- Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med.* 1991;324:1565-74.
- Becker R, Butenas S, Carr M. Bivalirudin, thrombin and platelets: clinical implications and future directions. *J Invasive Cardiol.* 2003;Suppl:1-15.
- Eriksson BI, Dahl OE. Prevention of venous thromboembolism following orthopaedic surgery: clinical potential of direct thrombin inhibitors. *Drugs.* 2004;64:577-95.
- Gandossi E, Lunven C, Gauffeny C. Platelet aggregation induced in vitro by rabbit plasma clot-associated thrombin, and its inhibition by thrombin inhibitors. *Thromb Haemost.* 1998;80:840-4.
- White CM. Thrombin-directed inhibitors: pharmacology and clinical use. *Am Heart J.* 2005;149:S54-60.
- Bode W, Stubbs MT. Spatial structure of thrombin as a guide to its multiple sites of interaction. *Semin Thromb Hemost.* 1993;19:321-33.
- Stubbs MT, Bode W. A player of many parts: the spotlight falls on thrombin's structure. *Thromb Res.* 1993;69:1-58.
- Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med.* 2005;353:1028-40.
- Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation.* 2001;103:1838-43.
- Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2001;3:103-11.
- Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomized controlled trial. *Lancet.* 2003;362:789-97.
- Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet.* 2003;362:1691-8.
- Albers GW, Diener HC, Frison L. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA.* 2005;293:690-8.
- Colwell CWJr, Berkowitz SD, Davidson BL. Comparison of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip replacement: a randomized, double-blind study. *J Thromb Haemost.* 2003;1:2119-30.
- Lubenow N, Eichler P, Lietz T, Farner B, Greinacher A. Lepirudin for prophylaxis of thrombosis in patients with acute isolated heparin-induced thrombocytopenia: an analysis of 3 prospective studies. *Blood.* 2004;104:3072-7.
- Parry MA, Maraganore JM, Stone SR. Kinetic mechanism for the interaction of Hirulog with thrombin. *Biochemistry.* 1994;33:14807-14.
- Moen MD, Keating GM, Wellington K. Bivalirudin. A review of its use in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Drugs.* 2005;65:1869-91.
- The Direct Thrombin Inhibitors Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients data. *Lancet.* 2002;359:294-302.
- Boersma E. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: special effects in selected patients? *Eur Heart J.* 2005;26:2354-5.

28. Van den Bos AA, Deckers JW, Heyndickx GR. Safety and efficacy of recombinant hirudin (CGP 39 393) versus heparin in patients with stable angina undergoing coronary angioplasty. *Circulation*. 1993;88:2058-66.
29. Rupprecht HJ, Terres W, Ozbek C. Recombinant hirudin (HBW 023) prevents troponin T release after coronary angioplasty in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1637-42.
30. Serruys PW, Herrman JP, Simon R, Rutsch W, Bode C, Laarman GJ, et al. A comparison of hirudin with heparin in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *Helvetica Investigators. N Engl J Med*. 1995;333:757-63.
31. Lewis BE, Matthai WH Jr, Cohen M. Argatroban anticoagulation during percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Catheter Cardiovasc Inter*. 2002;57:177-84.
32. Sakai K, Oda H, Honsako A. Obstinate thrombosis during percutaneous coronary intervention in a case with heparin-induced thrombocytopenia. *Catheter Cardiovasc Inter*. 2003;59:351-4.
33. Imanishi T, Arita M, Tomobuchi Y. Effects of locally administered argatroban on restenosis after balloon angioplasty: experimental and clinical study. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1997;24:800-6.
34. Sinnavee PR, Simes J, Yusuf S, Garg J, Metha S, Eikelboom J, et al. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: effect in patients undergoing early percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2005;26:2396-403.
35. Bittl JA, Strony J, Brinker JA. Treatment with bivalirudin (Hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. *Hirulog Angioplasty Study Investigators. N Engl J Med*. 1995;333:764-9.
36. Bittl JA, Chaitman BR, Feit F. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J*. 2001;142:952-9.
37. Lincoff AM, Kleiman NS, Kottke-Marchant K, Maieron ES, Maresh K, Wolski KE, et al. Bivalirudin with planned or provisional abciximab versus low-dose heparin and abciximab during percutaneous coronary revascularization: results of the Comparison of Abciximab Complications with Hirulog for Ischemic Events Trial (CACHET). *Am Heart J*. 2002;143:847-53.
38. Lincoff AM, Bittl JA, Kleiman NS, Sarembock IJ, Jackman JD, Metha S, et al. Comparison of Bivalirudin Versus Heparin During Percutaneous Coronary Intervention (the Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events-REPLACE-1 Trial). *Am J Cardiol*. 2004;93:1092-6.
39. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention. *REPLACE-2 Randomized Trial. JAMA*. 2003;289:853-63.
40. Ebrahimi R, Lincoff AM, Bittl JA, Chew D, Wolski K, Wadhan N, et al. Bivalirudin versus heparin in percutaneous coronary intervention: a pooled analysis. *J Cardiovasc Pharmacol. Ther*. 2005;10:209-16.
41. Gurm HS, Sarembock IJ, Kereiakes DJ, Young JJ, Harrington RA, Kleiman N, et al. Use of Bivalirudin During Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Diabetes Mellitus. An Analysis from the Randomized Evaluation in Percutaneous Coronary Intervention Linking Angiomax to Reduced Clinical Events (REPLACE)-2 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1932-8.
42. Chew DP, Bhatt DL, Kimball W. Bivalirudin provides increasing benefit with decreasing renal function: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Cardiol*. 2003;92:919-23.
43. Chew DP, Lincoff AM, Gurm H. Bivalirudin versus heparin and glycoprotein IIb/IIIa inhibition among patients with renal impairment undergoing percutaneous coronary intervention (a subanalysis of the REPLACE-2 trial). *Am J Cardiol*. 2005;95:581-5.
44. Mahaffey KW, Lewis BE, Wildermann NM. The anticoagulant therapy with bivalirudin to assist in the performance of percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia (ATBAT) study: main results. *J Invasive Cardiol*. 2003;15:611-6.
45. Cheneau E, Canos D, Kuchulakanti PK, Rha S, Satler LF, Sudath WO. Value of Monitoring activated clotting time when bivalirudin is used as the sole anticoagulation agent for percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2004;94:789-792.
46. Stone GW, McLaurin BT, Ware JH, Cox DA, White HD, Bernard ME, et al. Prospective, randomized comparison of heparin plus IIb/IIIa inhibition and bivalirudin with or without IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes: the ACUITY trial. *Late-Breaking Clinical Trials I*. March 12, 2006. American College Cardiology Congress. Atlanta 2006.
47. Stone GW, Cox DA, Pocock JP, McLaurin BT, Feit F, Colombo A, et al. Prospective, randomized comparison of routine upfront initiation vs selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes: The ACUITY Timing trial. *12 Summit 2006 Late Breaking Clinical Trials II*. March 13, 2006. American College Cardiology Congress. Atlanta 2006.