

## Editorial

## Bivalirudina como anticoagulante durante intervenciones coronarias percutáneas en síndromes coronarios agudos: fortalezas y dudas

## Bivalirudin as an Anticoagulant During Percutaneous Coronary Interventions in Acute Coronary Syndromes: Strengths and Doubts

Stefano Savonitto\* y Nuccia Morici

«Angelo de Gasperis» Divisione di Cardiologia, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milán, Italia

Historia del artículo:

On-line el 8 de abril de 2011

A lo largo de los últimos 30 años, las mejoras producidas en el tratamiento antitrombótico y el mayor uso de la reperfusión mecánica han modificado drásticamente el tratamiento de los pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA) y han mejorado su evolución. La anticoagulación a corto plazo, combinada con un tratamiento antiagregante plaquetario energético, mediante ácido acetilsalicílico, clopidogrel y un inhibidor de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa plaquetaria, se considera la pauta de tratamiento ideal, puesto que permite realizar una intervención coronaria temprana y previene la recurrencia de episodios isquémicos adversos. Sin embargo, el riesgo inherente de hemorragia que comporta este enfoque farmacológico intensivo puede ser la causa de que se atenúe el efecto beneficioso esperado con la reperfusión mecánica, puesto que se ha demostrado que la hemorragia se asocia de manera independiente a la mortalidad inmediata y tardía<sup>1</sup>.

Por lo tanto, el enfoque actual del tratamiento del SCA se centra en el desarrollo de estrategias efectivas que comporten menor riesgo de complicaciones hemorrágicas. Una de ellas es el empleo de bivalirudina, un inhibidor directo de la trombina (IDT).

#### ENSAYOS INICIALES DE COMPARACIÓN DE INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA CON LA HEPARINA NO FRACCIONADA

No hay duda alguna de que los IDT son un instrumento farmacológico mejor que la heparina no fraccionada (HNF)<sup>2</sup>. Sus ventajas radican en la independencia respecto a la concentración de antitrombina III, una mejor biodisponibilidad y su capacidad de inhibir la trombina tanto soluble como unida al coágulo, lo que reduce la formación y propagación de coágulos. Además, mientras que durante el tratamiento con HNF la trombina unida al coágulo continúa activando las plaquetas, los IDT inhiben la activación plaquetaria inducida por la trombina, con lo que producen una actividad antiplaquetaria indirecta. Por último, el uso de IDT en vez de heparina evita también el riesgo de trombocitopenia inducida por heparina, que puede darse en un 5-15% de los pacientes

tratados con HNF, sobre todo después de una administración prolongada.

Sin embargo, a pesar de estas ventajas farmacológicas, en los primeros estudios se observó que un tratamiento prolongado con IDT, con poco uso de la intervención coronaria percutánea (ICP), no aportaba ningún efecto beneficioso global real. Un metaanálisis<sup>3</sup> de 11 estudios de comparación de IDT con HNF en un total de 35.970 pacientes con SCA mostró unas tasas de mortalidad equivalentes, si bien los pacientes tratados con IDT presentaron una reducción del riesgo de recurrencia del infarto de miocardio (IM) (*odds ratio* [OR] = 0,87; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,79-0,95; *p* = 0,004). En comparación con la heparina, el bloqueador casi irreversible desirudina aumentó el riesgo de hemorragia mayor (OR = 1,28; IC del 95%, 1,06-1,55), pero este riesgo se redujo con el empleo del bloqueador reversible bivalirudina (OR = 0,44; IC del 95%, 0,34-0,56).

#### ENSAYOS DE BIVALIRUDINA COMO ANTICOAGULANTE DURANTE LA INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA POR SÍNDROME CORONARIO AGUDO

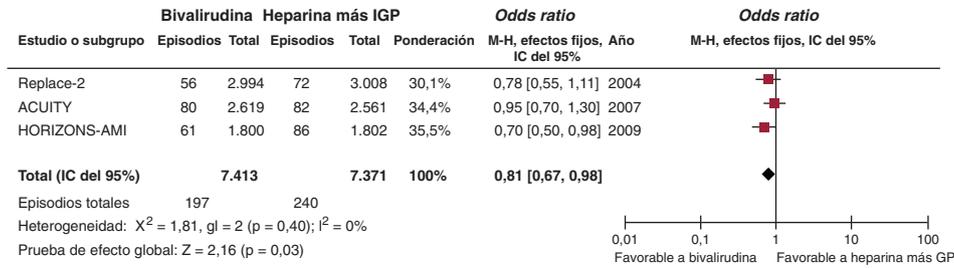
La bivalirudina (Angiomax<sup>®</sup>, the Medicines Company) es un IDT con una semivida biológica de 25 min, considerado como un posible anticoagulante ideal en los laboratorios de cateterismo, puesto que permite un uso con activación/desactivación casi inmediatas durante la intervención. La dosis óptima se dedujo de un ensayo de determinación de dosis de fase II<sup>4</sup> y fue validada en el ensayo REPLACE 2 (*Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events*)<sup>5,6</sup>. Estos estudios pusieron de manifiesto que la dosis mínima efectiva era un bolo de 0,75 mg/kg y una infusión de 1,75 mg/kg/h. El ensayo ACUITY (*Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy*) utilizó una dosis muy inferior (0,25 mg/kg/h) antes de la ICP, que se aumentaba a 1,75 mg/kg/h durante la intervención<sup>7</sup>.

Los ensayos de fase III ISAR-REACT (*Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment*) 3<sup>8</sup> y 3A<sup>9</sup> compararon el empleo de bivalirudina con el de HNF sola en pacientes con angina estable o angina inestable con biomarcadores negativos. Con el empleo de un tratamiento de base de ácido acetilsalicílico y 600 mg de clopidogrel, estos estudios observaron que la bivalirudina no aportaba ventaja alguna respecto a HNF en

\* Autor para correspondencia: Prima Divisione di Cardiologia, Ospedale Niguarda Ca' Granda; Piazza Ospedale Maggiore 3, 20162 Milano, Italia.

Correo electrónico: Stefano.savonitto@fastwebnet.it (S. Savonitto).

Full English text available from: [www.revvespcardiol.org](http://www.revvespcardiol.org)



**Figura 1.** Efecto beneficioso en cuanto a la mortalidad a 1 año de bivalirudina en comparación con heparina no fraccionada + antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa en los tres ensayos realizados en el síndrome coronario agudo, con los valores de odds ratio e intervalos de confianza del 95%. Los datos proceden de Lincoff et al<sup>6</sup>, Stone et al<sup>10</sup> y Mehran et al<sup>12</sup>. Por lo que al ensayo *Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy* se refiere, en realidad sólo los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea han sido incluidos. ACUITY: *Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy*; GP: glucoproteína; HNF: heparina no fraccionada; HORIZONS-AMI: *Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*; IC: intervalo de confianza; IGP: inhibidores de la glucoproteína; M-H: Mantel-Haenszel.

cuanto a las variables de valoración de isquemia, si bien las hemorragias fueron significativamente menores comparadas con las de HNF 140 U/kg en el ensayo ISAR REACT 3, pero no al compararlas con una dosis única en bolo de HNF 100 U/kg en el ISAR REACT 3A.

Para aprovechar el efecto antiplaquetario indirecto del fármaco y el uso concomitante casi universal del ácido acetilsalicílico y del clopidogrel como tratamiento de base, en los siguientes ensayos se comparó la bivalirudina con heparina más inhibidores de GPIIb/IIIa en pacientes con SCA:

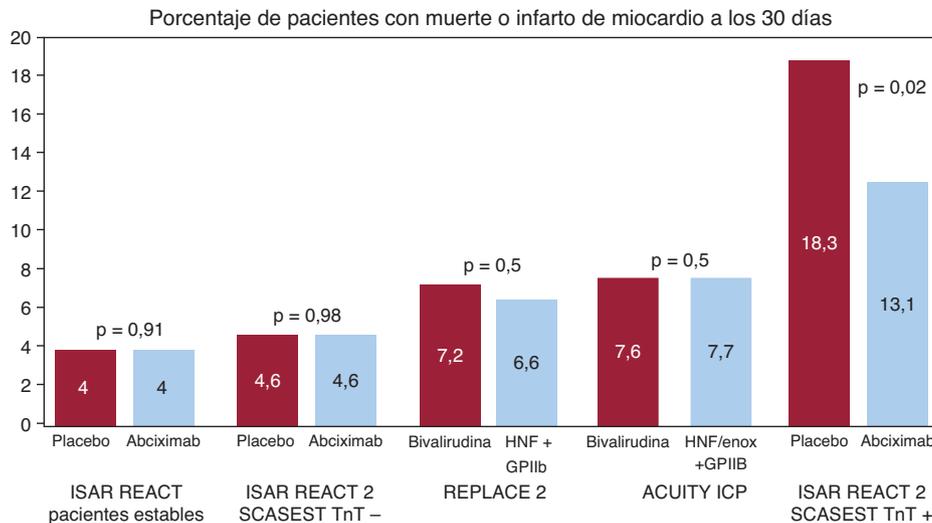
- REPLACE-2: 6.010 pacientes con angina estable o SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST)<sup>5,6</sup>.
- ACUITY: 13.819 pacientes con SCASEST, de los que 7.789 (56%) fueron tratados con una ICP<sup>7,10</sup>.
- HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*): 3.602 pacientes con IM con elevación del ST (IMEST) que eran candidatos a una ICP primaria, de los que 3.345 (93%) fueron tratados realmente con esa intervención<sup>11</sup>.

Considerados conjuntamente, los resultados de estos tres ensayos en pacientes con SCA, que incluyeron a un total de 14.784 pacientes tratados con ICP, fueron similares. En comparación con HNF más inhibidores de GPIIb/IIIa, la bivalirudina en

monoterapia durante la ICP redujo las hemorragias mayores a 30 días en un 44% (razón de riesgos [RR] = 0,56; IC del 95%, 0,44-0,72;  $p < 0,0001$ ), con un efecto comparable en la variable de valoración de isquemia combinada formada por mortalidad, IM y revascularización/revascularización de vaso diana isquémico (RR = 1,05; IC del 95%, 0,95-1,17;  $p = 0,31$ ). La mortalidad a 30 días fue equivalente (RR = 0,91; IC del 95%, 0,71-1,17;  $p = 0,46$ ), pero la mortalidad a 1 año se redujo de forma significativa (RR = 0,81; IC del 95%, 0,67-0,98;  $p = 0,03$ )<sup>6,10,12</sup>. Esta reducción se debía principalmente al efecto observado en el ensayo HORIZONS, pero no se observó una heterogeneidad estadísticamente significativa entre los distintos ensayos (fig. 1).

**FORTALEZAS Y DUDAS**

Según lo indicado por los resultados de los estudios citados, el empleo de bivalirudina en vez de HNF más un inhibidor de GPIIb/IIIa durante la ICP reduce significativamente el riesgo de hemorragia periintervención y de mortalidad a largo plazo. Estos efectos fueron más pronunciados en los dos estudios del uso del fármaco durante la intervención<sup>6,12</sup>, y se alcanzaron a costa de un leve aumento, no significativo, de los episodios isquémicos a 30 días (ensayos REPLACE-2 y ACUITY) y un aumento significativo de la incidencia de trombosis del *stent* durante las primeras 24 h



**Figura 2.** El impacto de los inhibidores de GPIIb/IIIa añadidos a ácido acetilsalicílico y clopidogrel depende del riesgo basal de los pacientes (estudios ISAR REACT<sup>14</sup>, ISAR REACT 2<sup>15</sup>, REPLACE 2<sup>5</sup>, ACUITY PCI<sup>10</sup>). ACUITY: *Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy*; GP: glucoproteína; HNF: heparina no fraccionada; ICP: intervención coronaria percutánea; ISAR-REACT, *Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment*; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TnT: troponina T.

**Tabla 1**

Posología de la heparina y niveles máximos de tiempo de coagulación activado en los grupos de heparina no fraccionada de los estudios de bivalirudina

Estudio	Dosis de heparina	Nivel de TCA	Práctica clínica del autor
ISAR REACT 3 (Kastrati et al <sup>8</sup> )	140 U/kg		70 U/kg
ISAR REACT 3A (Schulz et al <sup>9</sup> )	100 U/kg		70 U/kg
REPLACE 2 (Lincoff et al <sup>5</sup> )		320 s con GPIIb/IIIa	200-250 s
HORIZONS (Wohrle et al <sup>17</sup> )		310 s con GPIIb/IIIa	200-250 s

GP: glucoproteína; HNF: heparina no fraccionada; TCA: tiempo de coagulación activado.

tras la ICP primaria para un IAMCEST (ensayo HORIZONS). A la vista de estos datos, las guías europeas de 2010 sobre la revascularización miocárdica recomiendan el empleo de bivalirudina como anticoagulante durante la ICP en pacientes con SCA (con o sin elevación del ST) que tienen un riesgo elevado de hemorragia (nivel de evidencia IB)<sup>13</sup>. Sin embargo, aunque la bivalirudina se emplea en más del 50% de las intervenciones practicadas en Estados Unidos («SDI Health», octubre de 2010), los registros actuales indican que su uso en Europa se limita a menos de un 5%.

Diversas razones explican esta postura más bien escéptica de los intervencionistas europeos respecto a la bivalirudina. La primera es que se ha demostrado que la combinación de HNF con un inhibidor de GPIIb/IIIa tiene ventajas en los pacientes con un riesgo isquémico más alto, pero las tasas de episodios de este tipo en los ensayos de bivalirudina fueron bajas. En la figura 2 se compara la incidencia de mortalidad e IM a 30 días en los pacientes con SCASEST de los ensayos REPLACE-2 y ACUITY con la observada en los ensayos ISAR REACT 1<sup>14</sup> y 2<sup>15</sup>, que limitaron claramente el uso de abciximab a los pacientes de mayor riesgo (definidos por la presencia de troponina positiva). Hay una tendencia que va de la ausencia de efecto de la inhibición de GPIIb/IIIa en los subgrupos de menor riesgo de los ensayos ISAR REACT 1 (pacientes con angina estable o con angina inestable y troponina negativa) e ISAR REACT 2 (pacientes con SCASEST y troponina negativa) a un efecto leve pero no significativo en los ensayos REPLACE-2 y ACUITY (con tasas de episodios intermedias en el grupo control) y un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante en los pacientes con troponina positiva del ensayo ISAR REACT 2, en los que las guías de la ESC restringen actualmente el uso de inhibidores de GPIIb/IIIa. Se ha demostrado una tendencia similar en la eficacia de los bloqueadores de GPIIb/IIIa en el caso de la ICP primaria para el IAMCEST: un análisis de metarregresión de todos los ensayos de la ICP primaria, en los que se investigó el efecto de la inhibición de GPIIb/IIIa, observó la presencia de una correlación estrecha con el beneficio en cuanto a la mortalidad en comparación con las tasas observadas en los grupos de control de cada ensayo, situándose el ensayo HORIZONS en el extremo inferior de la escala de riesgo<sup>16</sup>.

Una segunda crítica es la dosis excesiva de HNF (o de nivel de anticoagulación) en los grupos control de la mayoría de los ensayos de bivalirudina (tabla 1). Esto se investigó específicamente en el estudio ISAR REACT 3A<sup>9</sup> de la ICP en pacientes estables, que demostró que la reducción del bolo de HNF previo a la intervención de 140 U/kg (como se utilizó en el ISAR REACT 3<sup>8</sup>) a 100 U/kg reduce el riesgo de hemorragia durante la intervención a un nivel que no es significativamente superior al obtenido con el uso de bivalirudina, con unos resultados similares o ligeramente mejores en lo relativo a los episodios de isquemia. Al comparar la bivalirudina con HNF más un inhibidor de GPIIb/IIIa en pacientes con SCA, el tiempo de coagulación activado (TCA) máximo en la intervención en los grupos de tratamiento combinado de los estudios REPLACE 2<sup>5</sup> y HORIZONS<sup>17</sup> fue de 310 s, en comparación con los 200-250 s recomendados actualmente<sup>18</sup>. Estos valores más elevados se observaron en el estudio HORIZONS a pesar de las instrucciones detalladas del protocolo de utilizar un bolo de HNF de 60 U/kg seguido de ajustes de dosis mediante un nomograma para mantener un TCA de 200-250 s<sup>11</sup>, posiblemente debido a que

un 65% de los pacientes habían recibido HNF antes de la asignación aleatoria del tratamiento del ensayo.

Otro elemento que puede reducir el atractivo de la bivalirudina para los intervencionistas europeos es la actual tendencia a pasar del cateterismo femoral al radial, que se ha asociado a una tasa de hemorragias mayores significativamente inferior (reducción del riesgo absoluto, 1,8%; IC del 95%, 1-2,5%; p = 0,001; número que es necesario tratar [NNT] para prevenir una hemorragia mayor, 56)<sup>19</sup>. Mientras que en el ensayo HORIZONS se trató por vía femoral al 95% de los pacientes, este porcentaje es ahora muy inferior, especialmente en Europa.

### INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA PRIMARIA Y TROMBOSIS AGUDA DEL STENT

A pesar de las limitaciones relativas a la población en estudio y la anticoagulación excesiva en el grupo control, los resultados del ensayo HORIZONS continúan siendo sorprendentes, puesto que la reducción de la mortalidad por cualquier causa al cabo de 1 año (que persistió durante un periodo de hasta 3 años) fue estadística y clínicamente significativa (el 4,8 frente al 3,4%; RR = 0,69; IC del 95%, 0,5-0,97; p = 0,029)<sup>12</sup>, y ello se atribuyó a una reducción del 40% en la incidencia de hemorragias mayores periintervención (el 8,3 frente al 4,9%; RR = 0,6; IC del 95%, 0,46-0,77; p < 0,0001). Este efecto favorable se observaba a pesar de una mayor incidencia de trombosis del stent (TS) en el grupo de bivalirudina durante las primeras 24 h (el 1,5 frente al 0,3%; RR = 5,93; IC del 95%, 2,07-17,04; p = 0,0002)<sup>11</sup>.

Puede haber dos razones que expliquen que la hemorragia tuviera un mayor impacto en la mortalidad que la TS. La primera es que la mayor parte de los casos de TS en el grupo de bivalirudina se produjeron durante las primeras 24 h (21/54 frente a 4/40 en el grupo de GPIIb/IIIa + HNF), cuando el paciente estaba todavía hospitalizado y era posible realizar una intervención inmediata. La segunda es que la incidencia absoluta de hemorragias mayores fue superior a la de TS: aunque la RR asociada de la mortalidad fue mayor para la TS (RR = 10,62; IC del 95%, 3,96-28,48 frente a RR = 6,22; IC del 95%, 3,33-11,6), el hecho de que hubiera más pacientes que sufrieran hemorragias mayores (195 pacientes, 18 muertes) que pacientes que presentaran una TS (57 casos, 5 muertes) durante los 30 días siguientes a la intervención implica que un 8,3% del total de 54 muertes observadas en el conjunto del estudio puedan atribuirse a TS y un 28% a episodios hemorrágicos. Resulta tentador concluir que los intervencionistas que impulsan el uso de bivalirudina están mucho más preocupados por la TS que por la hemorragia, que es más probable que pueda abordarse con el empleo de una vía radial para el cateterismo o con dispositivos de cierre en el caso del abordaje femoral.

Otra conclusión respecto a los datos de la TS del ensayo HORIZONS es que la combinación de ácido acetilsalicílico, clopidogrel y bivalirudina es subóptima para la prevención de la TS aguda, cuya aparición puede reducirse drásticamente con el empleo de inhibidores de GPIIb/IIIa y prasugrel<sup>20</sup> (es decir, fármacos que inducen una inhibición más rápida y potente que la obtenida con clopidogrel). El estudio del uso de la combinación

de ácido acetilsalicílico y prasugrel durante el primer contacto médico seguido del empleo de bivalirudina en la intervención deberá ser uno de los próximos pasos a considerar en los ensayos clínicos aleatorizados de la ICP primaria.

### INDIVIDUALIZACIÓN DEL USO DE BIVALIRUDINA EN PACIENTES CON RIESGO ELEVADO DE HEMORRAGIA

La bivalirudina permite siempre practicar una ICP temprana en los pacientes con SCA, con un riesgo de hemorragia inferior al de otras estrategias terapéuticas; ese es el motivo de que las actuales guías sobre revascularización<sup>10</sup> recomienden su uso en los pacientes con un riesgo elevado de hemorragia. Sin embargo, solamente el ensayo REPLACE-2 observó un efecto beneficioso más pronunciado, en cuanto a la mortalidad a 1 año, en los pacientes con mayor riesgo de hemorragia, como ancianos, diabéticos, mujeres y pacientes con disfunción renal<sup>5,6</sup>. En el ensayo HORIZONS, aunque la bivalirudina redujo los episodios hemorrágicos en los pacientes de edad avanzada (el NNT para la prevención de uno de estos episodios fue de 16 en los pacientes de edad > 75 años y de 40 en los de edad < 75 años), el grado de beneficio observado en cuanto a la mortalidad no fue superior<sup>21</sup>. De igual modo, en el ensayo ACUITY<sup>10</sup> no se observaron ventajas específicas en cuanto a la mortalidad a 1 año en los pacientes con un mayor riesgo de hemorragia. Así pues, la recomendación de las guías respecto al uso individualizado de bivalirudina en pacientes con mayor riesgo de hemorragia es lógica, aunque sólo está débilmente respaldada por los datos existentes.

### CONCLUSIONES

En comparación con la HNF, la bivalirudina tiene ventajas farmacocinéticas y farmacodinámicas que la hacen especialmente atractiva durante la ICP en el SCA. Sin embargo, su coste muy superior obliga a considerar con detalle el beneficio clínico que aporta. Los resultados de los estudios ISAR REACT 3 y 3A descartan una ventaja clínica en los pacientes estables, sobre todo si se emplean las dosis europeas de HNF. Parece que es mejor utilizar bivalirudina que HNF más inhibidores de GPIIb/IIIa durante la intervención en el caso de pacientes con SCA con riesgo elevado de hemorragia. Sin embargo, en los ensayos clínicos se ha comparado principalmente con los bloqueadores de GPIIb/IIIa en pacientes de bajo riesgo, para los que las guías actuales no recomiendan el uso de inhibidores de GPIIb/IIIa. Una comparación adecuada con los inhibidores de GPIIb/IIIa debería limitarse a subgrupos de pacientes con un riesgo isquémico alto y niveles de anticoagulación inferiores a los utilizados en los ensayos de bivalirudina. El aumento del riesgo de TS aguda tras la ICP primaria para el IAMCEST deberá abordarse adecuadamente: debería estudiarse en ensayos clínicos una estrategia basada en una dosis de carga inicial de prasugrel (o tal vez ticagrelor en un futuro próximo), que permita bloquear las plaquetas en un plazo de 1-2 h tras la administración, y el uso de bivalirudina en la intervención.

### CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

### BIBLIOGRAFÍA

1. The task force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for

- the diagnosis and treatment of non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28:1598-660.
- Toschi V, Lettino M, Gallo R, Badimon JJ, Chesebro JH. Biochemistry and biology of hirudin. *Coron Artery Dis*. 1996;7:420-8.
  - The Direct Thrombin Inhibitor 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.
  - Topol EJ, Bonan R, Jewitt D, Sigwart U, Kakkar VV, Rothman M, et al. Use of a direct antithrombin, hirulog, in place of heparin during coronary angioplasty. *Circulation*. 1993;87:1622-9.
  - Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, et al; REPLACE-2 Investigators. 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.
  - Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes D, Feit F, Bittl JA, Jackman JD, et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 Randomized Trial. *JAMA*. 2004;292:696-703.
  - Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al; ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355:2203-16.
  - Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Büttner HJ, et al; ISAR-REACT 3 Trial Investigators. Bivalirudin versus Unfractionated Heparin during Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med*. 2008;359:688-96.
  - Schulz S, Mehilli J, Neumann FJ, Schuster T, Massberg S, Valina C, et al; Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 3A Trial Investigators. ISAR-REACT 3A: a study of reduced dose of unfractionated heparin in biomarker negative patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2010;31:2482-91.
  - Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Lincoff AM, McLaurin BT, et al; Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial investigators. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet*. 2007;369:907-19.
  - Stone GW, Witzencbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2218-30.
  - Mehran R, Lansky A, Witzencbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction: 1-year results of a randomized controlled trial. *Lancet*. 2009;734:1149-59.
  - The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010;31:2501-55.
  - Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dirschinger J, Dotzer F, Ten Berg JM, et al; Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment Study Investigators. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med*. 2004;350:232-8.
  - Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, Ten Berg J, Bollwein H, et al; ISAR-REACT 2 trial Investigators. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment. *JAMA*. 2006;295:1531-8.
  - De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2009;30:2705-13.
  - Wohrle J, Brodie BL, Guagliumi G, Witzencbichler B, Peruga JZ, Dudek D, et al. Presentation at a non PCI facility requiring transfer does not worsen long-term prognosis in patients with STEMI undergoing primary angioplasty. The HORIZONS-AMI Trial —one year results. Presented at TCT meeting, 2009 [citado 7 / 2 / 2011]. Disponible en: [http://www.clinicaltrialresults.org/Slides/HORIZON outside vs enrolling TCT 2009.ppt](http://www.clinicaltrialresults.org/Slides/HORIZON%20outside%20vs%20enrolling%20TCT%2009.ppt)
  - Hanna EB, Rao SV, Manoukian SV, Saucedo JF. The evolving role of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in the setting of percutaneous coronary intervention. Strategies to minimize bleeding risk and optimize outcomes. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2010;3:1209-19.
  - Jolly SS, Amlani S, Hamon M, Yusuf S, Mehta SR. Radial versus femoral approach. Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2009;157:132-40.
  - Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI-38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:723-31.
  - Lopes RD, Alexander KP, Manoukian SV, Bertrand ME, Feit F, White HD, et al. Advanced age, antithrombotic strategy, and bleeding in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1021-30.